

QF

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-065428-00000-0000

Fecha: 2011-05-26 17:08:53

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 69

PCT
SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

21. EXPEDIENTE No

11-65428

54. TÍTULO **“DERIVADOS DE (4-TERT-BUTILPIPERAZIN-2-IL)(PIPERAZIN-1-IL)METANONA-N-CARBOXAMIDA”**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 295/185**

71. SOLICITANTE **ASTRAZENECA AB**

DOMICILIO **SÖDERTÄLJE, SUECIA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. _____

(FORMA P 10)

15-07-2011

Ni Exm

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-065428- -00000-0000

Fecha: 2011-05-26 17:08:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

15-07-11

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: CUMMING, John; FAULL, Alan, Wellington y WATERSON, David.

Dirección: AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2009/051416

Fecha: 14/12/09

Publicación Internacional No. WO 2010/071567 A1

Fecha: 24/06/10

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE (4-TERT-BUTILPIPERAZIN-2-IL)(PIPERAZIN-1-IL)METANONA-N-CARBOXAMIDA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 295/185

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

15/12/08

(31) Número de Solicitud

61/122,445

⑨

Comprobante de Pago No. 11-0040950

Fecha: 2 de Mayo de 2011

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional y publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquéen T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0040950
		Bogotá D.C., Mayo 02 de 2011 - 18:28:00

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414999771	02/05/2011	69.576.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-065428- -00000-0000

Fecha: 2011-05-26 17:08:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia
Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

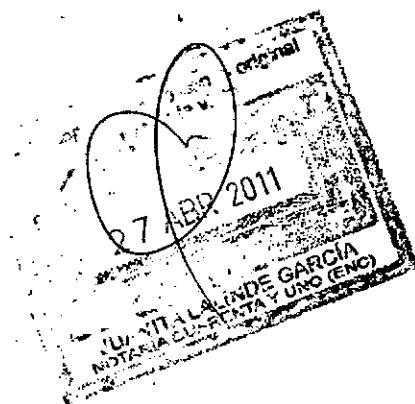
Certificación Notarial

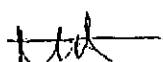
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

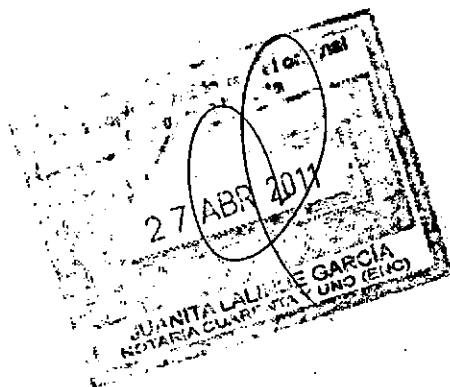
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. G479981
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



Martia Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

250158
 12 JUN
 REEDUCACIONES
 REEDUCACIONES

250158
 12 JUN
 REEDUCACIONES
 REEDUCACIONES

Esta copia coincide con el original
 que tiene a la vista
 Bogotá, D.C.
 27 ABR 2011
 JUAN ITALIANO GARCIA
 NOTARIO PUBLICO

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

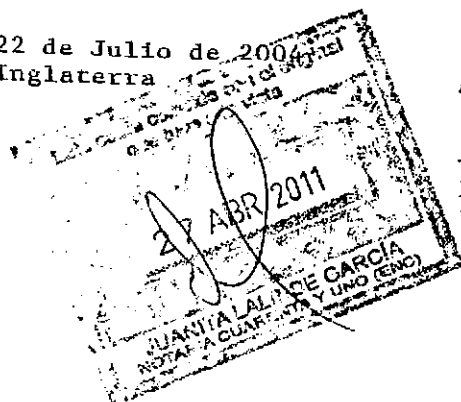
SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra



The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

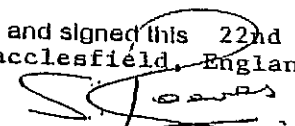
SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

4671-6

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia

, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Soderta

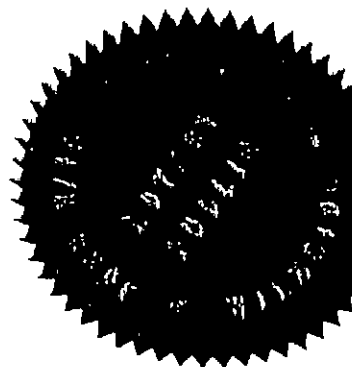
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM

under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkesbarre
Pennsylvania
England



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Haig Ekserdjian
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. Date 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

8. Number/sous No

G479981

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: E. M. Fitzgerald



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



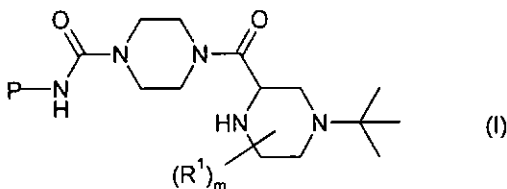
		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-05-11 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 61/122,445 15-12-08 US		(51) Int Cl: C07D 295/185 (71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB (72) Inventor(es): CUMMING, John; FAULL, Alan, Wellington y WATERSON, David. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 15-07-11 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 14-12-09 No. de solicitud: PCT/SE2009/051416		(87) Publicación internacional Fecha: 24-06-10 N° publicación: WO 2010/071567 A1	
(54) Titulo: DERIVADOS DE (4-TERT-BUTILPIPERAZIN-2-IL)(PIPERAZIN-1-IL)METANONA-N-CARBOXAMIDA			

Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Productos farmacéuticos útiles para el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso, específicamente compuestos heterocíclicos que contienen anillos de imina-polietileno con piperazinas, aciladas en el nitrógeno.

Resumen.-

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



Los compuestos actúan a través del antagonismo del receptor CCR2b y pueden utilizarse para tratar una enfermedad inflamatoria y/o el dolor neuropático.

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 26-05-11

(51) Clasificación Internacional: C07D 295/185

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): CUMMING, John; FAULL, Alan, Wellington y WATERSON, David.

(74) Apoderado: **ALICIA LLÓREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

61/122,445

(32) **Fecha**

15-12-08

(33) **País**

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 15-07-11

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **24-06-10**

Fecha de presentación de la solicitud: 14-12-09

N° publicación: **WO 2010/071567 A1**

No. de solicitud: **PCT/SE2009/051416**

(54) Título: **DERIVADOS DE (4-TERT-BUTILPIPERAZIN-2-IL)(PIPERAZIN-1-IL)METANONA-N-CARBOXAMIDA**

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 26-05-11	
(51) Clasificación Internacional: C07D 295/185			
(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB			
(72) Inventor(es): CUMMING, John; FAULL, Alan, Wellington y WATERSON, David.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/122,445	15-12-08	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 15-07-11		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 24-06-10	
Fecha de presentación de la solicitud: 14-12-09		No. Publicación : WO 2010/071567 A1	
No. de solicitud: PCT/SE2009/051416			

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

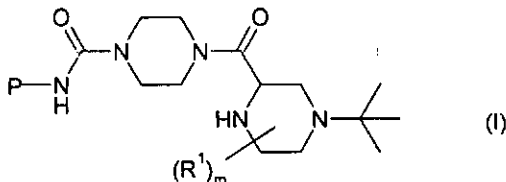
(54) Título:
DERIVADOS DE (4-TERT-BUTILPIPERAZIN-2-IL)(PIPERAZIN-1-IL)METANONA-N-CARBOXAMIDA

(57) Resumen:

Sector: Productos farmacéuticos útiles para el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso, específicamente compuestos heterocíclicos que contienen anillos de imina-polietileno con piperazinas, aciladas en el nitrógeno.

Resumen.-

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



Los compuestos actúan a través del antagonismo del receptor CCR2b y pueden utilizarse para tratar una enfermedad inflamatoria y/o el dolor neuropático.

10

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 103339-1P WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/SE2009/051416	International filing date (day/month/year) 14-12-2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 15-12-2008
Applicant ASTRAZENECA AB et al		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. --
☐ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2009/051416**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8-10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 8-10 relate to a method for treatment of the human or animal body by therapy, see PCT rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been made for these claims. The search has been directed to the technical content of the claims.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2009/051416

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM. ABS DATA AND CROSSFIRE DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006067401 A1 (ASTRAZENECA AB), 29 June 2006 (29.06.2006), page 35 - page 170, examples 132-134, 187-193, 210-220, 222, 260-265, 268-270, 272, 281, 286-296, 300-302, 306, 311-319, 329-339 --	1-12
A	WO 2007071952 A1 (ASTRAZENECA AB), 28 June 2007 (28.06.2007), page 35 - page 58, abstract, examples 85-89 --	1-12
A	McDermott, Benjamin P. et al. "First example of s-BuLi/(-)-sparteine-mediated chiral deprotonation of a piperazine and proof of the sense of induction" Synlett (2008), vol. 6, pages 875-879, compound 12 -- -----	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☒ See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 - "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 - "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 - "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 - "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
 - "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 - "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 - "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 - "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 February 2010

Date of mailing of the international search report

17 -03- 2010

Name and mailing address of the ISA/

 Swedish Patent Office
 Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
 Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

 Cecilia Tham / EÖ
 Telephone No. +46 8 782 25 00

International patent classification (IPC)**C07D 295/185** (2006.01)**A61K 31/496** (2006.01)**A61P 25/00** (2006.01)**Download your patent documents at www.prv.se**

The cited patent documents can be downloaded:

- From "Cited documents" found under our online services at www.prv.se (English version)
- From "Anförda dokument" found under "e-tjänster" at www.prv.se (Swedish version)

Use the application number as username. The password is **VUGIAVUCNK**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/SE2009/051416

WO	2006067401	A1	29/06/2006	AR	053109 A	25/04/2007
				AU	2005317928 A	29/06/2006
				BR	PI0519288 A	06/01/2009
				CA	2589748 A	29/06/2006
				EP	1831164 A	12/09/2007
				JP	2008525397 T	17/07/2008
				KR	20070091677 A	11/09/2007
				MX	2007007428 A	16/07/2007
				NO	20073729 A	08/08/2007
				RU	2007130144 A	20/02/2009
				US	20090099156 A	16/04/2009
				UY	29312 A	31/07/2006

WO	2007071952	A1	28/06/2007	CN	101384582 A	11/03/2009
				EP	1966187 A	10/09/2008
				JP	2009520781 T	28/05/2009
				US	20080287453 A	20/11/2008

(43) International Publication Date
24 June 2010 (24.06.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/071567 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 295/185 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/SE2009/051416

(22) International Filing Date:
14 December 2009 (14.12.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/122,445 15 December 2008 (15.12.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CUMMING, John [GB/GB]; AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB). FAULL, Alan, Wellington [GB/GB]; AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB). WATERSO, David [GB/GB]; AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB).

(74) Agent: ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

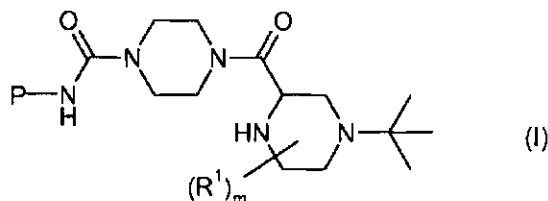
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: (4-TERT-BUTYLPIPERAZIN-2-YL)(PIPERAZIN-1-YL)METHANONE-N-CARBOXAMIDE DERIVATIVES



(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I). The compounds act via antagonism of the CCR2b receptor and may be used to treat inflammatory disease and/or neuropathic pain.

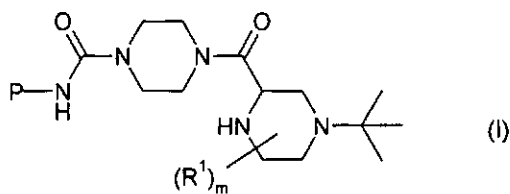
WO 2010/071567 A1

DERIVADOS DE (4-TERT-BUTILPIPERAZIN-2-IL)(PIPERAZIN-1-IL)METANONA-N-CARBOXAMIDA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



10 Los compuestos actúan a través del antagonismo del receptor CCR2b y pueden utilizarse para tratar una enfermedad inflamatoria y/o el dolor neuropático.

SECTOR: Productos farmacéuticos útiles para el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso, específicamente compuestos heterocíclicos que contienen anillos de imina-polietileno con piperazinas, aciladas en el nitrógeno.

15

DERIVADOS DE (4-TERT-BUTILPIPERAZIN-2-IL)(PIPERAZIN-1-IL)METANONA-N-CARBOXAMIDA

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden
5 compuestos que actúan a través del antagonismo del receptor CCR2b para el cual el MCP-1 es uno de los ligandos conocidos y, por lo tanto, pueden utilizarse para tratar una enfermedad inflamatoria y/o el dolor neuropático mediados por estos receptores. La invención también se refiere a nuevos compuestos para su uso en las composiciones, a procesos para su preparación, a intermediarios útiles en su preparación y a su uso como
10 agentes terapéuticos.

Las quimioquinas tienen un papel importante en respuestas inmunes e inflamatorias en distintas enfermedades y trastornos, incluyendo artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aterosclerosis y otras patologías autoinmunes tales como enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes, asma y enfermedades alérgicas. Las
15 quimioquinas participan en el dolor neuropático, la angiogénesis y la modulación de quimioquinas puede ser beneficiosa en el tratamiento de cáncer. Las quimioquinas son pequeñas moléculas secretadas que pertenecen a la superfamilia de proteínas de 8-14 kDa que se caracterizan por un motivo de cuatro cisteínas conservado. La superfamilia de las quimioquinas puede dividirse en dos grupos principales que presentan motivos
20 estructurales característicos: las familias Cys-X-Cys (C-X-C) y Cys-Cys (C-C). Estas se distinguen en base a una inserción simple de aminoácido entre el par NH proximal de residuos de cisteína y similitud de secuencia.

Las quimioquinas C-C incluyen potentes quimioattractantes de monocitos y linfocitos tales como las proteínas quimioattractantes de monocitos 1-3 (MCP-1, MCP-2 y
25 MCP-3), RANTES (reguladas en la activación, expresadas y secretadas por las células T normales), eotaxina y las proteínas inflamatorias macrófagas 1 α y 1 β (MIP-1 α y MIP-1 β).

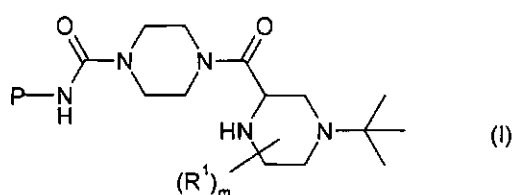
Las quimioquinas C-X-C incluyen varios quimioattractantes y activadores de neutrófilos potentes tales como interleuquina-8 (IL-8) y péptido activador de neutrófilos 2 (NAP-2).

30 Algunos estudios han demostrado que las acciones de las quimioquinas están mediadas por subfamilias de receptores acoplados a la proteína G, entre los que se encuentran los receptores denominados CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5 y CX3CR1.

Estos receptores representan buenos objetivos para el desarrollo de fármacos, ya que los agentes que modulan estos receptores serían útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como los mencionados anteriormente.

La solicitud de patente publicada WO-2006/067401 describe compuestos de piperazina urea útiles como moduladores del receptor CCR2b, incluida 4-[4-tert-butilpiperazin-2-il]carbonil]-N-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-carboxamida.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como una base o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde P es un fenilo o un heteroarilo monocíclico o bicíclico que tiene hasta 9 átomos del anillo y que comprende hasta 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S, en donde el fenilo o el heteroarilo está opcionalmente sustituido por hasta 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, CF₃, ShaloalquiloC₁₋₄, SalquiloC₁₋₄, OhaloalquiloC₁₋₄, OalquiloC₁₋₄, OalquilC₁₋₄fenilo, alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₄, alcoxiC₁₋₃, tioalcoxiC₁₋₃, pentafluoroetilo, pentafluoroetoxi, fenilo, fenalquiloC₁₋₄, fenalcoxiC₁₋₄, fenalcoxiC₁₋₄alquiloC₁₋₄, heteroarilo, heteroalquiloC₁₋₄, heteroalcoxiC₁₋₃ y heteroalcoxialquilC₁₋₃ o C₁₋₄, en donde cualquier sustituyente heteroarilo tiene hasta 6 átomos del anillo y comprende hasta 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S, en donde cualquier anillo fenilo o heteroarilo sustituyente está opcionalmente sustituido por hasta 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₄, alcoxiC₁₋₃, tioalcoxiC₁₋₃, pentafluoroetilo, pentafluoroetoxi y ciano, en donde cualquier alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido por hasta tres halógenos; R¹ es alquiloC₁₋₄; y m es 0, 1 ó 2; y siempre que el compuesto de la fórmula I no sea 4-[4-tert-butilpiperazin-2-il]carbonil]-N-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-carboxamida.

Otra realización se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como una base o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde P es un fenilo o un heteroarilo monocíclico que tiene hasta 9 átomos del anillo y que comprende hasta 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S, en donde el fenilo o el heteroarilo está opcionalmente sustituido por hasta 3 sustituyentes que se

seleccionan independientemente de halógeno, ciano, CF_3 , Shaloalquilo C_{1-4} , Salquilo C_{1-4} , Ohaloalquilo C_{1-4} , Oalquilo C_{1-4} , Oalquil C_{1-4} fenilo, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-4} , alcoxi C_{1-3} , tioalcoxi C_{1-3} , pentafluoroetilo, pentafluoroetoxi, fenilo, fenalquilo C_{1-4} , fenalcoxi C_{1-4} , fenalcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroalquilo C_{1-4} , heteroalcoxi C_{1-3} y

5 heteroalcoxialquil C_{1-3} o C_{1-4} , en donde cualquier sustituyente heteroarilo tiene hasta 6 átomos del anillo y comprende hasta 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S y cualquier anillo fenilo o heteroarilo sustituyente está opcionalmente sustituido por hasta 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-4} , alcoxi C_{1-3} , tioalcoxi C_{1-3} , pentafluoroetilo,

10 pentafluoroetoxi y ciano; en donde cualquier alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido por hasta tres halógenos; R^1 es alquilo C_{1-4} ; y m es 0, 1 ó 2.

Una realización alternativa se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como una base o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde P es un fenilo o un heteroarilo monocíclico que tiene hasta 9 átomos del anillo y que

15 comprende hasta 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S, en donde el fenilo o el heteroarilo está opcionalmente sustituido por hasta 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, CF_3 , Shaloalquilo C_{1-4} , Salquilo C_{1-4} , Ohaloalquilo C_{1-4} , Oalquilo C_{1-4} , Oalquil C_{1-4} fenilo, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-4} , alcoxi C_{1-3} , tioalcoxi C_{1-3} , pentafluoroetilo, pentafluoroetoxi, fenilo, fenalquilo C_{1-4} , fenalcoxi C_{1-4} ,

20 fenalcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroalquilo C_{1-4} , heteroalcoxi C_{1-3} y heteroalcoxi C_{1-3} o C_{1-4} alquilo; R^1 es alquilo C_{1-4} ; y m es 0 ó 1.

Otra realización adicional se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como una base o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde P es fenilo opcionalmente sustituido por hasta 3 sustituyentes que se seleccionan

25 independientemente de halógeno, ciano, CF_3 , Shaloalquilo C_{1-4} , Salquilo C_{1-4} , Ohaloalquilo C_{1-4} , Oalquilo C_{1-4} , Oalquil C_{1-4} fenilo, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-4} , alcoxi C_{1-3} , tioalcoxi C_{1-3} , pentafluoroetilo, pentafluoroetoxi, fenilo, fenalquilo C_{1-4} , fenalcoxi C_{1-4} y fenalcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} .

Otra realización adicional se refiere a un compuesto de acuerdo con la

30 fórmula (I) como una base o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde P es fenilo opcionalmente sustituido por hasta 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, CF_3 , Shaloalquilo C_{1-4} , Ohaloalquilo C_{1-4} , Oalquil C_{1-4} fenilo, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-4} , alcoxi C_{1-3} , tioalcoxi C_{1-3} y pentafluoroetilo.

Otra realización adicional se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como una base o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde P es fenilo sustituido por hasta 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, CF_3 , Shaloalquilo C_{1-4} , Ohaloalquilo C_{1-4} , Oalquil C_{1-4} fenilo y alquilo C_{1-4} .

5 De acuerdo con otra realización, P es fenilo.

En otra realización, dicho fenilo está sustituido por 2 sustituyentes que se seleccionan de halógeno.

En otra realización, dicho halógenos se seleccionan de cloro y fluoro.

Otra realización se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como una base o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde P es un heteroarilo monocíclico que tiene hasta 6 átomos del anillo y que comprende hasta 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S, en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido por hasta 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, CF_3 , Shaloalquilo C_{1-4} , Salquilo C_{1-4} , Ohaloalquilo C_{1-4} , Oalquilo C_{1-4} ,
15 Oalquil C_{1-4} fenilo, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-4} , alcoxi C_{1-3} , tioalcoxi C_{1-3} , pentafluoroetilo, pentafluoroetoxi, fenilo, fenalquilo C_{1-4} , fenalcoxi C_{1-4} y fenalcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} .

En otra realización adicional, dicho heteroarilo monocíclico se selecciona de furilo, tienilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo.

20 En otra realización adicional, dicho heteroarilo monocíclico está sustituido por hasta 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, CF_3 , Shaloalquilo C_{1-4} , Ohaloalquilo C_{1-4} , Oalquil C_{1-4} fenilo y alquilo C_{1-4} .

Otra realización se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como una base o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 0.

25 Otra realización adicional se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como una base o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde P es un fenilo o un heteroarilo monocíclico que tiene hasta 5 átomos del anillo y que comprende hasta 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S, en donde el fenilo o el heteroarilo está opcionalmente sustituido por hasta 3 sustituyentes que se
30 seleccionan independientemente de halógeno, ciano, CF_3 , Shaloalquilo C_{1-4} , Salquilo C_{1-4} , Ohaloalquilo C_{1-4} , Oalquilo C_{1-4} , Oalquil C_{1-4} fenilo y alquilo C_{1-4} ; y m es 0.

La presente invención también se refiere a un compuesto que se selecciona de 4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N[3(trifluorometil)fenil] piperazina-1-

carboxamida; 4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-(3-clorofenil)piperazina-1-carboxamida; 4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-[3-(trifluorometilsulfanil)fenil] piperazina-1-carboxamida; N-(4-bromofenil)-4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]piperazina-1-carboxamida; 4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-[4-fluoro-3(trifluorometil) fenil] piperazina-1-carboxamida; 4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-[4-metil-3-(trifluorometil) fenil]piperazina-1-carboxamida; 4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-(3-cloro-4-fluorofenil) piperazina-1-carboxamida; 4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-[4-ciano-3-(trifluorometil) fenil]piperazina-1-carboxamida; 4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-(4-cloro-3-fluorofenil) piperazina-1-carboxamida; 4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-[3-(1.1.2.2-tetrafluoroetoxi) fenil]piperazina-1-carboxamida; 4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-(4-cloro-3-metilfenil) piperazina-1-carboxamida; 4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-(3-fenilmetoxifenil) piperazina-1-carboxamida; 4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-[3-cloro-4-(trifluorometoxi) fenil]piperazina-1-carboxamida; N-(5-bromo-4-metil-1,3-tiazol-2-il)-4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]piperazina-1-carboxamida; 4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-(5-cloro-4-etil-1,3-tiazol-2-il)piperazina-1-carboxamida; 4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-(5-cloro-4-metil-1,3-tiazol-2-il)piperazina-1-carboxamida; y 4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-[5-cloro-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piperazina-1-carboxamida; y cada uno como una base o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de fórmula (I) como una base o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades en las que el receptor de quimioquinas pertenece a la subfamilia de receptores C-C. Por ejemplo, en un escenario, el receptor de quimioquina objetivo es el receptor CCR2 receptor.

CCR2 es un receptor para la proteína quimioattractante de monocitos -1 (MCP-1). La MCP-1 es integrante de la familia de quimioquinas de proteínas pro-inflamatorias que median la quimiotaxis y activación de leucocitos. La MCP-1 es una quimioquina C-C que es un potente quimioattractante de células T y monocitos. Se ha relacionado a la MCP-1 con la patofisiología de una gran cantidad de enfermedades inflamatorias incluidas, por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino y dolor neuropático.

La MCP-1 actúa a través del receptor CCR2. Las MCP-2, MCP-3 y MCP-4 también pueden actuar, al menos en parte, a través de este receptor. Por lo tanto, en esta

memoria descriptiva, cuando se hace referencia a la “inhibición o antagonismo de MCP-1” o a los “efectos mediados por MCP-1”, esto incluye la inhibición o antagonismo de efectos mediados por MCP-2 y/o MCP-3 y/o MCP-4 cuando MCP-2 y/o MCP-3 y/o MCP-4 actúan a través del receptor CCR2.

5 Mecánicamente, el CCR2 participa en el dolor neuropático. Se ha demostrado que la lesión de nervios sensoriales aumentan tanto la expresión de MCP-1 en neuronas sensoriales de ganglio dorsal de la raíz (DRG) [Tanaka *et al*, 2004, Zhang *et al*, 2006, WO2004/110376 A2, White *et al*, 2005b] como la expresión de CCR2 en células de DRG neuronales y no neuronales [White *et al*, 2005b, WO2004/110376, Abbadie *et al*, 2003].
10 Esto resulta en dos mecanismos mediante los cuales el CCR2 puede modular el dolor. Uno es un mecanismo directo, en el que la regulación hacia arriba de CCR2 en las neuronas sensoriales aumenta la excitabilidad neuronal; las neuronas se despolarizan inadecuadamente y pueden disparar espontáneamente en respuesta a la MCP-1 tisular o neuronal [Oh *et al*, 2001, Qin *et al*, 2005, White *et al*, 2005, Sun *et al*, 2006]. El otro
15 mecanismo es uno en el que la producción elevada de MCP-1 por parte de neuronas dañadas recluta y/o activa células inmunes de CCR2+. A su vez, estas células inmunes de CCR2+ secretan sustancias pro-algésicas sustancias que modulan el procesamiento del dolor. Este mecanismo indirecto se produce tanto periféricamente, en donde las células de CCR2+ son monocitos/macrófagos como centralmente, en donde las células de CCR2+
20 son células microgliales [Abbadie *et al*, 2003, Zhang *et al* 2007].

El término “C_{m-n}” o “grupo C_{m-n}” se refiere a cualquier grupo que tiene de m a n átomos de carbono.

Tal como se utiliza en la presente, “alquilo”, utilizado solo o como sufijo o prefijo, pretende incluir tanto grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena recta como
25 ramificada que tengan de 1 a 12 átomos de carbono o, si se proporciona un número de átomos de carbono específico, entonces se pretende hacer referencia a ese número específico. Por ejemplo “alquilo C₁₋₆” denota alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Ejemplos de alquilo incluyen, a modo no taxativo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo. Cuando un subíndice es el
30 entero 0 (cero), el grupo al que se refiere el subíndice indica que el grupo puede estar ausente, es decir hay un enlace directo entre el grupos.

El término “alcoxi”, a menos que se indique de otra forma, se refiere a radicales de la fórmula general –O-R, en donde R se selecciona de un radical hidrocarburo. Por ejemplo

"alcoxiC₁₋₆" denota alcoxi que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Ejemplos de alcoxi incluyen, a modo no taxativo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi e isobutoxi.

5 Tal como se utiliza en la presente, "alquenilo", utilizado solo o como sufijo o prefijo, pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos tanto de cadena recta como ramificada, que comprendan al menos un doble enlace carbono-carbono ($-C=C-$) y que tengan de 2 a 12 átomos de carbono o, si se proporciona un número de átomos de carbono específico, entonces se pretende hacer referencia a ese número específico. Por ejemplo "alqueniloC₂₋₆" denota alquenilo que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono.

10 Tal como se utiliza en la presente, "alquinilo", utilizado también o como sufijo o prefijo, pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos tanto de cadena recta como ramificada que comprendan al menos un enlace triple carbono-carbono ($-C\equiv C-$) que tengan de 2 a 12 átomos de carbono o, si se proporciona un número de átomos de carbono específico, entonces se pretende hacer referencia a ese número específico. Por ejemplo
15 "alquiniloC₂₋₆" denotes alquinilo que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono.

El término "halo" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo. Referencias a grupos arilo incluyen grupos carbocíclicos aromáticos tales como fenilo y naftilo.

El término "heterociclilo" incluye anillos aromáticos y no aromáticos, o sistemas de anillos parcialmente insaturados, por ejemplo con 5-7 átomos del anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo tal como oxígeno, azufre o nitrógeno. Los anillos pueden ser
20 mono o bicíclicos. También pueden contener puentes, en particular puentes alquilo. Ejemplos de dichos grupos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, quinolinilo, iosquinolinilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo,
25 benzoxazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, tetrahidrofurilo, cromanilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, piperazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, indolilo, indolinilo, benzimidazolilo, indazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, dioxolano, benzodioxolano, 4H-1,4-benzoxazinilo, 4H-1,4-benzotiazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxadiazolilo, furazanilo,
30 tiadiazolilo, dibenzofuranilo, dibenzotienilo oxiranilo, oxetanilo, azetidino, oxepanilo, oxazepanilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, 1,1-dioxotetrahidro-1,4-tiazinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopiranilo o tiomorfolinilo.

“Heteroarilo” se refiere a aquellos grupos descritos anteriormente que poseen un carácter aromático. El término “aralquilo” se refiere a grupos alquilarilo sustituidos tales como bencilo. Los términos “arilo” y “heteroarilo” incluyen sistemas de anillos no condensados tales como bifenilo.

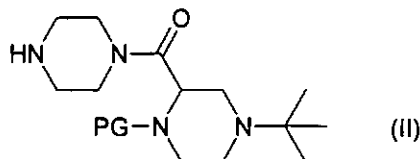
5 Tal como se utiliza en la presente, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto base se modifica haciendo sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo no taxativo, sales de ácidos orgánicos o minerales de residuos básicos tales como aminas; sales orgánicas o alcalinas de residuos ácidos tales como ácidos
10 carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto base formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden
15 sintetizarse a partir del compuesto base que contiene un resto ácido o básico mediante métodos químicos. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; generalmente se utiliza un medio no acuoso como éter dietílico, acetato de etilo, etanol,
20 isopropanol, o acetonitrilo.

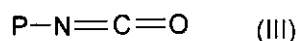
Los compuestos de la invención muestran propiedades inesperadas en comparación con los compuestos descritos, por ejemplo, en el documento WO-2006/067401. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede tener una potencia aumentada y/o márgenes aumentados con respecto a hERG.

25 Los compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse como se describe a continuación:

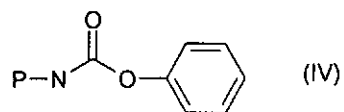
(a) mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II),



en donde PG es un grupo protector, por ejemplo, benciloxycarbonilo, bencilo o tert-
30 butiloxycarbonilo con un isocianato de fórmula (III)

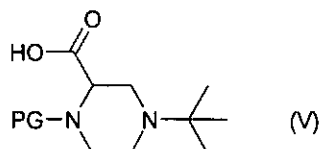


o con un carbamato de fórmula (IV)

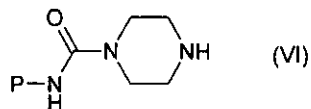


en donde P se define anteriormente, seguido por eliminación del grupo protector o

- 5 (b) mediante el acoplamiento de amida de un compuesto de fórmula (V),



en donde PG es un grupo protector, con un compuesto de fórmula (VI)



en donde P se define anteriormente, seguido por eliminación del grupo protector,

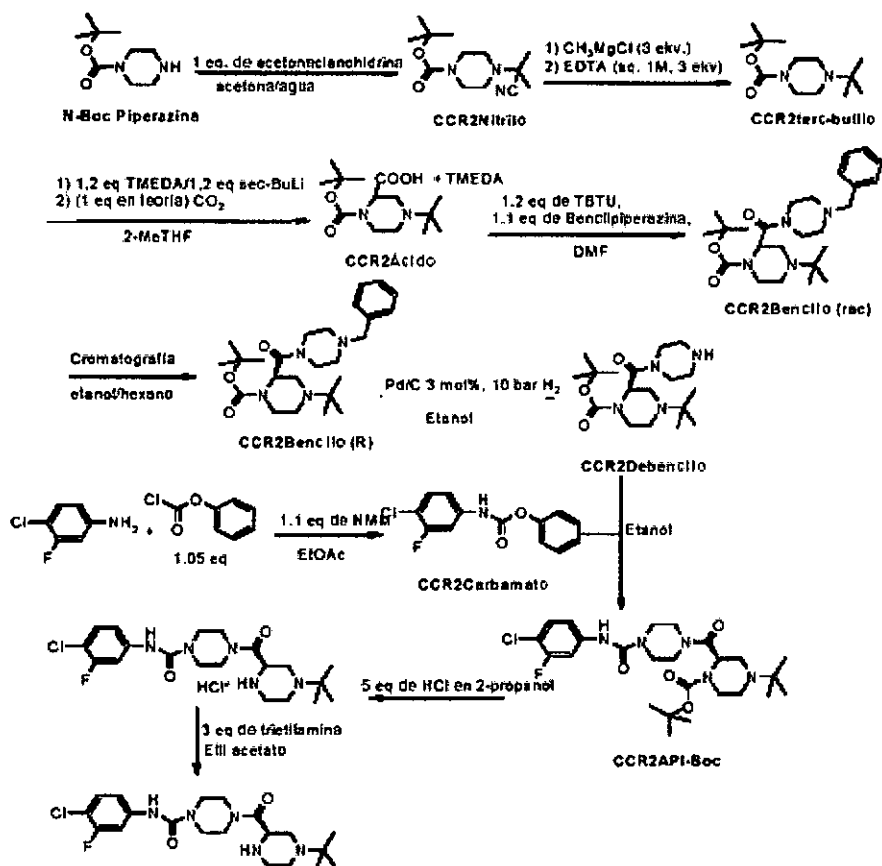
- 10 y, si es necesario, mediante conversión en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Cuando el grupo protector es benciloxycarbonilo o bencilo entonces la eliminación puede llevarse a cabo mediante hidrogenación (por ejemplo hidrógeno en presencia de catalizador de paladio sobre carbono). Cuando el grupo protector es tert-butiloxycarbonilo la eliminación puede llevarse a cabo mediante tratamiento con ácido (tal como ácido

15 clorhídrico o ácido trifluoroacético).

En "Protective Groups in Organic Synthesis", 3a Edición (1999) de Greene y Wuts pueden encontrarse grupos protectores convenientes y detalles de procesos para agregar y eliminar dichos grupos.

Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse como se describe a continuación:



Un compuesto de fórmula (I), como una base o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede utilizarse en el tratamiento de:

1. Tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, incluyendo: asma, incluso asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluyendo la inducida por aspirina y AINES) e inducida por polvo, tanto intermitente como persistente y de toda gravedad, así como otras causas de hiperreactividad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasis; fibrosis quística; sarcoidosis; alveolitis alérgica extrínseca y enfermedades relacionadas; neumonitis de hipersensibilidad; fibrosis de pulmón, incluyendo alveolitis criptogénica fibrosante, neumonías idiopáticas intersticiales, terapia anti-neoplásica que complica la fibrosis e infecciones crónicas, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones de trasplante de pulmón; trastornos vasculares y trombóticos de la vasculatura del pulmón e hipertensión pulmonar; actividad antitumorigénica incluyendo el tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y

secretorias de las vías respiratorias y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre de heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo los resfríos comunes y las infecciones causadas por el virus respiratorio sincitial, influenza, corona virus (incluyendo SARS) y adenovirus.

2. Huesos y articulaciones: artritis relacionada con o que incluye osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria como secundaria a, por ejemplo, displasia congénita de cadera; espondilitis cervical y lumbar y dolor de la parte inferior de la espalda y el cuello; artritis reumatoidea y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriática, artritis reactiva y espondartropatía indiferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infecciones y trastornos óseos como tuberculosis, incluyendo enfermedad de Potts y síndrome de Poncet; sinovitis aguda y crónica inducida por cristales incluyendo gota por deposición de urates, enfermedad por deposición de pirofosfato de calcio y tendón de apatita de calcio relacionado, inflamación bursal y sinovial; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y escleroderma limitado; lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo y enfermedad indiferenciada del tejido conectivo; miopatías inflamatorias incluyendo dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil incluyendo artritis idiopática inflamatoria de cualquier distribución de articulaciones y síndromes relacionados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluyendo arteritis de las células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica y vasculitis relacionada con infecciones virales, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas y paraproteínas; dolor de la parte inferior de la espalda, fiebre mediterránea familiar, síndrome de Muckle-Wells y fiebre hiberniana familiar, enfermedad de Kikuchi; artalgias inducidas por fármacos, tendinitis y miopatías.

3. Dolor y remodelación del tejido conectivo de trastornos musculoesqueléticos debido a heridas [por ejemplo, heridas por deportes] o enfermedad: artritis (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía por depósito de cristales), otras enfermedades de las articulaciones (tal como degeneración del disco intervertebral o degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad de remodelación ósea (tal como osteoporosis, enfermedad de Paget o osteonecrosis), policondritis, esclerodermia, trastorno del tejido conectivo mixto, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (tal como

periodontitis);

4. Piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, 5 pioderma gangrenoso, sarcoide de piel, lupus discoide eritematoso, pénfigo, penfigoideo, epidermolisis bulosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanoma y otras lesiones displásicas; 10 trastornos inducidos por fármacos incluyendo erupciones por fármacos.
5. Vista: blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica perenne y vernal; iritis; uveitis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes, degenerativos o inflamatorios que afecten la retina; oftalmitis incluyendo oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones incluyendo infecciones virales, fúngicas y bacterianas.
- 15 6. Tracto gastrointestinal: glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluyendo reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis incluyendo colitis ulcerosa, proctitis, prurito del ano; enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable y alergias relacionadas con los alimentos que pueden tener efectos lejos de los intestinos (por ejemplo: migraña, rinitis o eczema).
- 20 7. Abdominal: hepatitis, incluyendo hepatitis autoinmune, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica.
8. Genitourinaria: nefritis incluyendo nefritis intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvo 25 vaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina).
9. Rechazo al injerto: agudo y crónico luego de, por ejemplo, un trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea, o luego de una transfusión de sangre; o enfermedad crónica de injerto versus huésped.
10. SNC: enfermedad de Alzheimer y otros trastornos que producen demencia 30 incluyendo CJD y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis y vasculitis cerebral; arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico) incluyendo dolor visceral, cefalea, migraña, neuralgia trigeminal, dolor facial

atípico, dolor óseo y articular, dolor causado por invasión tumoral y de cáncer, síndromes de dolor neuropático incluyendo neuropatías diabéticas, posherpéticas y relacionadas con VIH; neurosarcoidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes.

- 5 11. Otros trastornos autoinmunes y alérgicos incluyendo tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura idiopático trombocitopénico, fascitis eosinofílica, síndrome hiper-IgE, síndrome antifosfolípido.
12. Otros trastornos con componentes inflamatorios o inmunológicos; incluyendo infección por VIH y síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA), lepra, síndrome de
10 Sezary y síndromes paraneoplásicos.
13. Cardiovascular: aterosclerosis que afecte la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y auto-inmunes incluyendo sarcoide miocardial; lesiones de reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis y aortitis, incluyendo las infecciosas (por ejemplo: sifilítica); vasculitis; trastornos de las venas
15 próximas y periféricas incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo trombosis de las venas profundas y complicaciones de venas varicosas.
14. Oncología: tratamiento de cánceres comunes, incluyendo cáncer de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestinos y colon, estómago, y tumores y malignidades de piel y cerebro que afecten la médula ósea (incluyendo leucemias) y sistemas linfoproliferativos,
20 como linfoma de Hodgkin y de no Hodgkin; incluyendo la prevención y el tratamiento de la enfermedad metastásica y recurrencias tumorales y síndromes paraneoplásicos.
15. Tracto gastrointestinal: enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópica, colitis indeterminada, trastorno del intestino irritable, síndrome del intestino irritable, diarrea no
25 inflamatoria, alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos lejos del intestino, por ejemplo, migraña, rinitis y eczema.

La invención adicionalmente proporciona un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por quimioquinas C-C tal como una enfermedad inflamatoria. Cuando se utiliza de este modo,
30 los compuestos se formulan adecuadamente en composiciones farmacéuticas, que adicionalmente contienen un portador farmacéuticamente aceptable y forman un aspecto adicional de la invención. El compuesto se utiliza convenientemente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias mediadas por CCR2b y/o dolor neuropático.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en el tratamiento de dolor neuropático asociado con una enfermedad, afección o trastorno mediado por quimioquinas C-C tal como los enumerados anteriormente en la presente. En particular los compuestos de la invención pueden utilizarse en el tratamiento de dolor neuropático asociado con una enfermedad, afección o trastorno mediado por quimioquinas CCR2b. Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse en el tratamiento de dolor agudo, dolor crónico, dolor de espalda, dolor por cáncer y dolor visceral.

Ejemplos convenientes incluyen dolor neuropático asociado con enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino.

En particular los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar dolor neuropático asociado con artritis y en particular osteoartritis.

Más aun, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad mediada por quimioquinas C-C y en particular para el tratamiento de enfermedades inflamatorias mediadas por CCR2b.

Adicionalmente la invención se refiere a terapias de combinación en donde un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica o una formulación que comprende un compuesto de la invención, se administra concurrentemente o secuencialmente o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos para el tratamiento de una o más de las afecciones mencionadas.

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias tales como (a modo no taxativo) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, crónica obstructiva En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias tales como (a modo no taxativo) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis, dolor neuropático y enfermedad inflamatoria del intestino, los compuestos de la invención pueden combinarse con los agentes listados más adelante.

Los agentes anti-inflamatorios no esteroideos (de aquí en adelante AINES) incluyendo inhibidores no selectivos de ciclo-oxigenasa COX-1 / COX-2 ya sea que se apliquen tópicamente o sistémicamente (tal como piroxicam, diclofenac, ácidos

propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); inhibidores selectivos de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, 5 lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donantes de óxido nítrico e inhibidores de ciclooxigenasa (CINOD); glucocorticosteroides (ya sea que se administren mediante una ruta tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intra-articular); metotrexato; leflunomida; hidroxiclороquina; d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro parenteral u oral; analgésicos; diacereína; terapias intra-articulares tales como derivados de ácido 10 hialurónico; y suplementos nutricionales tales como glucosamina.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una citoquina o agonista o antagonista de la función de la citoquina, (incluyendo agentes que actúan sobre las vías de señalización de la citoquina tales como los moduladores del 15 sistema de SOCS) incluyendo interferones alfa-, beta- y gama-; factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1); interleuquinas (IL) incluyendo IL1 a 17 y antagonistas o inhibidores de interleuquina tales como anakinra; inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo infliximab; adalimumab y CDP-870) y antagonistas del receptor TNF incluyendo 20 moléculas de inmunoglobulina (tales como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tales como pentoxifilina.

Adicionalmente la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un anticuerpo monoclonal que apunta a linfocitos B (tal como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R y 25 linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax I1-15).

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un modulador de la función del receptor de quemoquina tal como un antagonista de CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C- 30 C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un

inhibidor de metaloproteasas de la matriz (MMP), es decir, las estromelisin, las colagenasas y las gelatinasas, así como agrecanasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisin-1 (MMP-3), estromelisin-2 (MMP-10) y estromelisin-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, incluyendo agentes tales
5 como doxiciclina.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileuton; ABT-761;
10 fenleuton; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; una *N*-(5-sustituida)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-*tert*-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de 2-cianonaftaleno sustituido con piridinilo tal como L-739,010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746,530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886 y BAY x 1005.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un antagonista receptor de leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄ que se selecciona del grupo que consiste en fenotiazin-3-*ls* tales como L-651,392; compuestos de amidino tal como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas
20 tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) y BAY x 7195.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un
25 inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantanina incluyendo teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de la isoenzima PDE, incluyendo un inhibidor de PDE₄ y un inhibidor de la isoforma de PDE_{4D}, o un inhibidor de PDE₅.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un
30 antagonista del receptor de histamina tipo 1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina; aplicado oralmente, tópicamente o parenteralmente.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un

compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de la bomba de protones (tal como omeprazol) o un antagonista del receptor de histamina tipo 2 gastroprotector.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un
5 compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un antagonista del receptor de histamina tipo 4.

Adicionalmente la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente vasoconstrictor simpaticomimético agonista del adrenoceptor alfa-1/alfa-2, tal como
10 propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o clorhidrato de etilnorepinafrina.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente
15 anticolinérgico incluyendo antagonistas del receptor muscarínico (M1, M2 y M3) tal como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un
20 agonista beta-adrenoceptor (incluyendo receptores beta subtipos 1-4) tales como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, bitolterol mesilato o pirbuterol, o un enantiómero quiral de los mismos.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una
25 cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromil de sodio.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un glucocorticoide, tal como flunisolida, acetona de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de
30 mometasona.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente que modula el receptor de hormona nuclear tal como PPAR, por ejemplo

rosiglitazona.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con gabapentina, lidoderm, pregablina y equivalentes y el o los isómeros y metabolitos
5 farmacéuticamente activos de los mismos.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenac, loxoprofen, naproxeno, paracetamol y equivalentes y el o los isómeros y metabolitos
10 farmacéuticamente activos de los mismos.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo modulador de la función de Ig tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y otro agente antiinflamatorio de aplicación sistémica o tópica, tal como talidomida o un derivado del mismo, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como las tiopurinas, y corticosteroides tales como budesonida.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente antibacterial tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, una aminoglicosida inhalada; un agente antiviral incluyendo aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasa tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; un inhibidor de la transcriptasa inversa
30 de nucleósidos tal como didanosina, lamivudina, stavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor de la transcriptasa inversa de no-nucleósidos tal como nevirapina o efavirenz.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un

compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente cardiovascular tal como un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador del beta-adrenoceptor, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de angiotensina-2; un agente reductor de lípidos tal como una estatina o un
5 fibrato; un modulador de la morfología de las células sanguíneas tales como pentoxifilina; un trombolítico o un anticoagulante tal como un inhibidor de agregación plaquetaria.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente del SNC tal como un antidepresivo (como sertralina), un fármaco anti-Parkinson (tal como
10 deprenil, L-dopa, Requip, Mirapex, un inhibidor de MAOB tal como selegina y rasagilina, un inhibidores de comP tal como Tasmar, un inhibidor de A-2, un inhibidor de la recaptación de dopamina, un antagonista de NMDA, un agonista de nicotina, un agonista de dopamina y un inhibidor de la sintasa de óxido nítrico neuronal) y un fármaco anti-Alzheimer como donepezil, tacrina, un inhibidor de COX-2, propentofilina o metrifonato.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un
15 compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente para el tratamiento de dolor agudo o crónico, tal como un analgésico de actuación periférica o central (por ejemplo, un opioide o derivado del mismo), carbamazepina, gabapentina, pregabalina, fenitoína, valproato de sodio, amitriptilina u otros agentes
20 antidepresivos, paracetamol, agonista CB1, agonista muscarínico, antagonista TRPV-1, agonista mGluR5 o un agente antiinflamatorio no esteroideo.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un
compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un
agente anestésico local de aplicación parenteral o tópica (incluyendo inhalación) tal como
25 lignocaína o un derivado del mismo.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede utilizarse en combinación con un agente anti-osteoporosis incluyendo un agente hormonal tal como raloxifeno o un bifosfonato tal como alendronato.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un
30 compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un/una: (i) inhibidor de triptasa; (ii) antagonista del factor de activación de plaquetas (PAF); (iii) inhibidor de la enzima de conversión de interleuquina (ICE); (iv) inhibidor de IMPDH; (v) inhibidor de la molécula de adhesión incluyendo un antagonista de VLA-4;

(vi) catepsina; (vii) inhibidor de quinasa, tal como un inhibidor de tirosina quinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo gefitinib o mesilato de imatinib), una serina / treonina quinasa (tal como un inhibidor de una quinasa MAP tal como p38, JNK, proteína quinasa A, B o C, o IKK) o una quinasa que participa en la regulación del ciclo celular (tal como una quinasa dependiente de ciclina); (viii) inhibidor de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonista del receptor quinina-B.sub1. – y B.sub2.; (x) agente anti-gota como por ejemplo, colchicina; (xi) inhibidor de oxidasa de xantina, por ejemplo: alopurinol; (xii) agente uricosúricos, por ejemplo: probenecid, sulfínpirazona y benzbromarona; (xiii) secretagogo de la hormona del crecimiento; (xiv) factor de transformación de crecimiento (TGFβ); (xv) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblastos, por ejemplo, factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF); (xvii) factor de estimulación de las colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonista del receptor de Taquiquinina NK.sub1. y NK.sub3. seleccionados del grupo que consiste de NKP-608C; SB-233412 (talnetant); y D-4418; (xx) inhibidor de elastasa seleccionado del grupo que consiste de UT-77 y ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima de conversión de la TNFα (TACE); (xxii) inhibidor de la sintasa inducida de óxido nítrico (iNOS), (xxiii) molécula del receptor homólogo quimioattractante expresado en células TH2, (tal como un antagonista de CRTH2); (xxiv) inhibidor de P38; (xxv) agente modulador de la función de receptores similares a Toll (TLR); (xxvi) agente modulador de la actividad de receptores purinérgicos tal como P2X7 o P2X3; o (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NFκB, API o STATS.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, podrá emplearse asimismo en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de cáncer. Los agentes adecuados incluyen, por ejemplo:

(i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación de los mismos, tal como se emplean en la oncología médica, como un agente alquilante (por ejemplo cis-platina, carboplatina, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); un antimetabolito (por ejemplo, un antifolato como una fluoropirimidina tal como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo, una antraciclina como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo un alcaloide de la

vinca como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoides como taxol o taxotere); o un inhibidor de topoisomerasa (por ejemplo una epipodofilotoxina como etoposida y teniposida, amsacrina, topotecán o una camptotecina);

(ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador negativo del receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o un agonista de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o busarelina), un progestógeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de 5 α -reductasa como finasterida;

(iii) un agente que inhibe la invasión de células cancerígenas (por ejemplo un inhibidor de metaloproteínasa como marimastat o un inhibidor del receptor de la función del activador plasminógeno de uroquinasa);

(iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo, un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab o el anticuerpo cetuximab [C225] anti-erbb1), un inhibidor de farnesil transferasa, un inhibidor de tirosina quinasa o un inhibidor de serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de la familia de la tirosina quinasa EGFR como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD 1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) un agente antiangiogénico como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento endotelial anti-vascular bevacizumab, un compuestos como los que se describen en las Solicitudes de Patente Internacionales WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354) o un compuesto que opera mediante otros mecanismos (por ejemplo: linomida, un inhibidor de la función integrina $\alpha v\beta 3$ y angiostatina);

(vi) un agente que produce daños vasculares como Combretastatina A4 o un compuesto revelado en las Solicitudes de Patente Internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;

5 (vii) un agente utilizado en terapia anti-sentido, por ejemplo, una dirigida a los blancos mencionados anteriormente, como ISIS 2503, un anti-sentido anti-ras;

(viii) un agente utilizado en enfoques de terapia genética, incluyendo por ejemplo, el reemplazo de genes aberrantes como el aberrante p53 o el aberrantes BRCA1 o BRCA2, los enfoques de la GDEPT (terapia de pro-fármaco de enzimas dirigidas por genes) como los que emplean deaminasa citosina, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa
10 bacterial y enfoques para incrementar la tolerancia de los pacientes a la quimioterapia o la radioterapia, como la terapia genética de resistencia multi-fármaco; o

(ix) un agente utilizado en enfoques de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo, enfoques ex-vivo e in-vivo para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales de los pacientes, como en la transfección con citoquinas como interleuquina 2, interleuquina 4 o
15 el factor de estimulación de la colonia de granulocitos-macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de las células T, enfoques que utilizan células inmunes transfectadas como células dendríticas transfectadas con citoquina, enfoques que emplean líneas de células tumorales transfectadas con citoquinas y enfoques que emplean anticuerpos anti-idiotípicos.

20 Algunos compuestos de fórmula (I) pueden poseer centros quirales. Se comprenderá que la invención abarca el uso de todos dichos isómeros y diastereoisómeros ópticos, así como también compuestos de fórmula (I) en cualquiera de estas formas y composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula (I).

La invención también se refiere a todas las formas tautoméricas de los compuestos
25 de fórmula (IA) y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Debe entenderse también que ciertos compuestos de fórmula I pueden existir en formas solvatadas, así como también en formas no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se comprenderá que la invención abarca todas las formas solvatadas y composiciones farmacéuticas que las contienen.

30 Las composiciones de la invención pueden presentarse en formas adecuadas para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, grageas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, gránulos o polvos dispersables, jarabes o elixires), para uso

tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración mediante inhalación (por ejemplo, como un polvo dividido finamente o un aerosol líquido), para administración mediante insuflación (por ejemplo, como un polvo dividido finamente) o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución oleosa u acuosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, 5 intermuscular o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

Las composiciones de la invención pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales, utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, ampliamente conocidos en la técnica. Es así que las composiciones para uso oral pueden contener, por 10 ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados para una formulación en comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes granulantes y desintegrantes como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, como almidón; agentes lubricantes como 15 estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y antioxidantes, como ácido ascórbico. Las formulaciones en comprimidos pueden estar recubiertas o no, ya sea para modificar su desintegración y subsiguiente absorción del ingrediente activo dentro del tracto gastrointestinal, como para mejorar su estabilidad y/o apariencia, utilizando en ambos 20 casos, agentes y procedimientos de recubrimiento convencionales ampliamente conocidos en la técnica.

Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina, o como cápsulas de gelatina 25 blanda, en donde el ingrediente activo está mezclado con agua o con un aceite como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen generalmente el ingrediente activo en forma de polvo finamente molido conjuntamente con uno o más agentes de suspensión, como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, 30 polivinil-pirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes, como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxetileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenooxicetanol, o productos

de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo polietileno monooleato de sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden
5 contener uno o más conservantes (como p-hidroxibenzoato de propilo o etilo), antioxidantes (como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes y/o agentes edulcorantes (como sucrosa, sacarina o aspartamo).

Suspensiones oleosas pueden formularse mediante la suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal (como aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite
10 de coco) o en un aceite mineral (como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes como los mencionados anteriormente, y los agentes saborizantes pueden agregarse para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse agregando un antioxidante como ácido ascórbico.

Los polvos dispersables y granulados adecuados para la preparación de una
15 suspensión acuosa mediante el agregado de agua contienen generalmente el ingrediente activo junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados quedan ejemplificados por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar
20 presentes excipientes adicionales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, como aceite de
25 oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, como por ejemplo, parafina líquida, o una mezcla de cualquiera de estos aceites. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas naturales, como por ejemplo, goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos naturales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, como monooleato de sorbitán y polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes,
30 saborizantes y conservantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sucrosa, y también pueden contener un agente demulcente, conservante, saborizante y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión oleosa o acuosa inyectable estéril, que puede formularse de acuerdo con los procedimientos conocidos, utilizando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados mencionados anteriormente. Una preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteral aceptable no tóxico, como por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol.

Las formulaciones en supositorios pueden prepararse mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

Las formulaciones tópicas tales como cremas, ungüentos, geles y soluciones o suspensiones oleosas u acuosas generalmente pueden obtenerse mediante la formulación de un ingrediente activo con un vehículo o diluyente convencional, tópicamente aceptable, utilizando un procedimiento convencional bien conocido en la técnica.

Las composiciones para la administración por insuflación pueden encontrarse en forma de un polvo finamente molido que contiene partículas de un diámetro promedio de, por ejemplo, 30 μ o mucho menos, comprendiendo el polvo mismo un ingrediente activo solo o diluido con uno o más portadores fisiológicamente aceptables tales como lactosa. El polvo para insuflación luego es convenientemente conservado en una cápsula que contiene, por ejemplo, 1 a 50mg del ingrediente activo para su uso con un dispositivo turboinhalador, tal como se utiliza para insuflación del agente conocido cromoglicato de sodio.

Las composiciones para la administración por inhalación pueden estar en forma de un aerosol presurizado convencional diseñado para dispensar el ingrediente activo como un aerosol conteniendo gotitas líquidas o sólidas finamente divididas. Se pueden utilizar los propelentes para aerosoles convencionales como hidrocarburos fluorados o hidrocarburos volátiles y el dispositivo de aerosol puede diseñarse convenientemente para dispensar una cantidad cuantificada del ingrediente activo.

Para obtener más información sobre la formulación, se remite al lector al capítulo 25.2 del volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

La cantidad del ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para proporcionar una forma de dosificación única necesariamente variará dependiendo del huésped tratado y la ruta de administración particular. Por ejemplo, una formulación para administración oral un humanos generalmente contiene, por ejemplo, de 0,5 mg a 2 g del agente activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes, que puede variar de aproximadamente de 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total. Las formas de dosificación unitaria generalmente contendrán aproximadamente de 1 mg a aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo. Para obtener más información sobre las rutas de administración y regímenes de dosis, se remite al lector al capítulo 25.3 del volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

El tamaño de la dosis para propósitos terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la fórmula (I) naturalmente variará de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la ruta de administración, de acuerdo con principios de la medicina bien conocidos.

Cuando se utiliza un compuesto de la fórmula (I) para propósitos terapéuticos o profilácticos generalmente se administrará de manera que se reciba una dosis diaria dentro del rango, por ejemplo, de 0,5 mg a 75 mg por kg de peso corporal, administrada en dosis divididas de ser necesario. En general las dosis más bajas se administrarán cuando se emplee una ruta parenteral. Por lo tanto, por ejemplo, para administración intravenosa, generalmente se utilizará una dosis dentro del rango, por ejemplo, de 0,5 mg a 30 mg por kg de peso corporal. De forma similar, para administración por inhalación, generalmente se utilizará una dosis dentro del rango, por ejemplo, de 0,5 mg a 25 mg por kg de peso corporal. Sin embargo se prefiere la administración oral.

Los compuestos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente para la terapia de varias afecciones relacionadas con el dolor incluyendo, a modo no taxativo: dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor de espalda, dolor por cáncer y dolor visceral. En una realización particular, los compuestos son útiles en la terapia para el dolor neuropático. En una realización aun más particular, los compuestos son útiles en la terapia para el dolor neuropático crónico.

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar dolor.

En otra realización particular, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar dolor neuropático.

Particularmente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación
5 con un portador farmacéuticamente aceptable para terapia, más particularmente para terapia del dolor.

En el uso para terapia en un animal de sangre caliente tal como, por ejemplo, un humano, el compuesto de la presente invención puede administrarse en forma de una composición farmacéutica convencional mediante cualquier ruta, incluyendo oralmente,
10 intramuscularmente, subcutáneamente, tópicamente, intranasalmente, intraperitonealmente, intratorácicamente, intravenosamente, epiduralmente, intratecalmente, transdérmicamente, intracerebroventricularmente y mediante inyección en las articulaciones.

Dentro del alcance de la invención se encuentra el uso de cualquier compuesto de Fórmula (I) tal como se define anteriormente para la fabricación de un medicamento.

15 También dentro del alcance de la invención se encuentra el uso de cualquier compuesto de Fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.

Adicionalmente se proporciona el uso de cualquier compuesto de acuerdo con Fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para la terapia de varias afecciones relacionadas con el dolor, incluyendo, a modo no taxativo: dolor agudo, dolor crónico,
20 dolor neuropático, dolor de espalda, dolor por cáncer y dolor visceral.

Un aspecto adicional de la invención es un método para terapia de un sujeto que sufre cualquiera de la afecciones planteadas anteriormente, mediante el cual se administra una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) previa, a un paciente que necesita dicha terapia.

25 En un aspecto adicional, la invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria mediante la administración de un compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente, o una composición farmacéutica como se describe anteriormente.

Los compuestos de la invención que tienen una estereoquímica 2R (en el anillo de piperazina) constituyen un aspecto particular de esta invención.
30

La invención se ilustrará mediante los siguientes Ejemplos no taxativos en los cuales, a menos que se indique de otra forma:

(i) las temperaturas se proporcionan en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a

cabo a temperatura ambiente, es decir, en el rango de 18 a 25°C;

(ii) las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del disolvente se llevó a cabo utilizando un evaporador rotativo a presión reducida (600 a 4000 Pascales; 4,5 a 30mmHg) con una temperatura de baño de hasta 60°C;

5 (iii) cromatografía a menos que se indique de otra forma significa cromatografía instantánea sobre gel de sílice; cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo sobre placas de gel de sílice;

(iv) en general, el curso de las reacciones fue seguido por TLC y los tiempos de reacción se indican solamente con fines ilustrativos;

10 (v) cuando se proporcionan, los rendimientos se indican solamente con fines ilustrativos y no son necesariamente los que pueden obtenerse mediante el desarrollo de un proceso diligente; las preparaciones se repitieron cuando se necesitó más material;

(vi) cuando se proporcionan, los datos de la ^1H RMN se proporcionan en forma de valores delta para protones de diagnóstico mayores, proporcionados en partes por millón (ppm)

15 con relación a tetrametilsilano (TMS) como estándar interno, determinados a 400 MHz utilizando perdeuterio DMSO (CD_3SOCD_3) como el disolvente a menos que se indique de otra forma; las constantes de acoplamiento (J) se proporcionan en Hz;

(vii) los símbolos químicos tienen su significado habitual; se utilizaron unidades y símbolos SI;

20 (viii) las relaciones entre disolventes se proporcionan como porcentaje en volumen;

(ix) el espectro de masa (MS) fue llevado a cabo con una energía de electrones de 70 voltios en la modalidad de ionización química (APCI) utilizando una sonda de exposición directa; en donde se indique, la ionización se realizó por electropulverización (ES); en donde se proporcionan los valores para m/z en general, figuran solamente los iones que

25 indican la masa base y a menos que se indique de otra forma el ión másico indicado es el ión másico positivo $(\text{M}+\text{H})^+$;

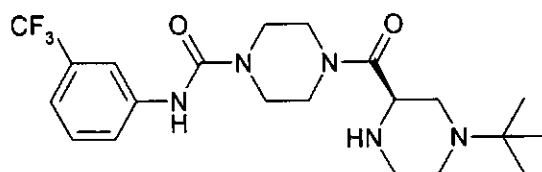
(x) la caracterización por LCMS se llevó a cabo utilizando un par de bombas Gilson 306 con un muestreador Gilson 233 XL y un espectrómetro de masas Waters Micromas ZQ. La LC comprende una columna C18 Water Symmetry 2x50 con un tamaño de partícula de 5
30 micrones. Los eluyentes fueron: A, agua con 0,1% de ácido fórmico y B, acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico. El gradiente de eluyentes fue de 95% A a 95% B en 5 minutos. En donde se indique, la ionización se realizó por electropulverización (ES); en donde se proporcionan los valores para m/z en general, figuran solamente los iones que indican la

masa y a menos que se indique de otra forma el ión másico indicado es el ión másico positivo $(M+H)^+$ y

(xi) se utilizan las siguientes abreviaturas: DIPEA: diisopropiletilamina; DMSO: dimetilsulfóxido; DMF: *N,N*-dimetilformamida; DCM: diclorometano; EDCI: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato; EtOAc: acetato de etilo; eq: equivalente; g: gramo; ^1H RMN: resonancia magnética nuclear protónica; HATU: hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; HOBt: 1-hidroxibenzotriazol; m: multiplete; M: molar; mL: mililitro; mg: miligramo; MHz: megahertz; MeOH: metanol; TR: tiempo de retención (HPLC); s: singulete; SCX: Intercambio Catiónico Fuerte; t: triplete; THF: tetrahidrofurano; TFA: ácido trifluoroacético; y TEA: trietilamina.

Ejemplo 1

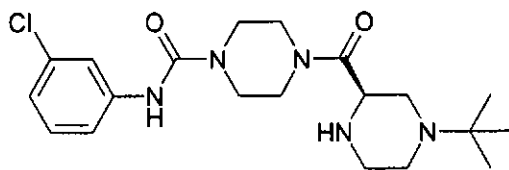
4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N[3(trifluorometil)fenil] piperazina-1-carboxamida



A una solución de tert-butil (2R)-4-tert-butil-2-(piperazina-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato (177 mg) en DCM (10 ml) se agregó, en una porción, 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno (94 mg) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se purificó vertiéndola en 20 g de sílice Bond Elut, eluyendo con una mezcla de EtOAc/isohexano (50:50). El producto resultante se disolvió en DCM (10 ml), se agregó TFA (2 ml) y se agitó durante 1 hora, luego se vertió en 20 g de SCX Bond Elut, eluyendo con MeOH luego 10% de NH_3 7M/MeOH en MeOH para proporcionar compuesto del título (184 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,1 (9H, s), 2,1-2,15 (2H, m), 2,9 (2H, m), 3,0-3,1 (2H, m), 3,4-3,7 (10H, m), 6,6 (1H, sa), 7,3 (1H, m), 7,35 (1H, m), 7,6 (1H, m), 7,6 (1H, s). LCMS $M/z(+)$ 442 ($M+H^+$).

Ejemplo 2

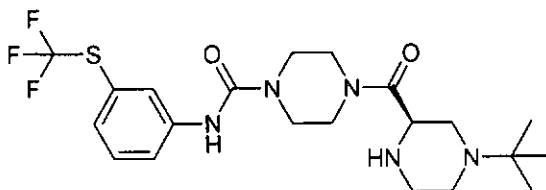
4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-(3-clorofenil)piperazina-1-carboxamida



Se agregó 1-cloro-3-isocianatobenceno (61 $\square$ L) en una porción a una solución de tert-butil (2R)-4-tert-butil-2-(piperazina-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato (177 mg) en DCM (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en 50 g de sílice Bond Elut, eluyendo con EtOAc/isohexano (50:50). El producto resultante se disolvió en DCM (10 ml), se agregó TFA (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió en 20 g de SCX Bond Elut, eluyendo con MeOH luego 10% de NH_3 7M/MeOH en MeOH para proporcionar compuesto del título (159 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,05 (9H, s), 2,0-2,15 (2H, m), 2,8-2,95 (2H, m), 3,0-3,15 (2H, m), 3,4-3,9 (9H, m), 6,5 (1H, sa), 7,0-7,05 (1H, m), 7,2 (2H, m), 7,5 (1H, m). LCMS $M/z(+)$ 408 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 3

4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-[3-(trifluorometilsulfanil)fenil] piperazina-1-carboxamida



15

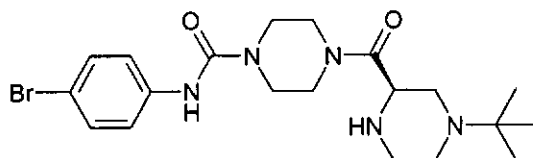
A una solución de 1-isocianato-3-(trifluorometilsulfanil)benceno (111 mg) en THF (5 ml) se agregó tert-butil (2R)-4-tert-butil-2-(piperazina-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato (149 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y se purificó directamente en una columna Silicycle Bond Elut de 20 g, eluyendo con un gradiente de MeOH /DCM (0-20%). El producto resultante se disolvió en DCM (6 ml), se agregó TFA (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. Se vertió directamente en 20 g de SCX Bond Elut, eluyendo con EtOAc luego MeOH y luego finalmente con 10% de NH_3 7M/MeOH en MeOH para proporcionar compuesto del título (161 mg). ^1H RMN (400,13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,01 (9H, s), 1,94-2,04 (2H, m), 2,67-2,71 (1H, m), 2,80 (1H, d), 3,41 (1H, s), 3,46 (1H, s), 3,50 (1H, s), 3,55 (4H, d), 3,69 (2H,

25

d), 7,27 (1H, d), 7,41 (1H, t), 7,68-7,71 (1H, m), 7,93 (1H, s), 8,85 (1H, s). LCMS $M/z(+)$ 474 ($M+H^+$).

Ejemplo 4

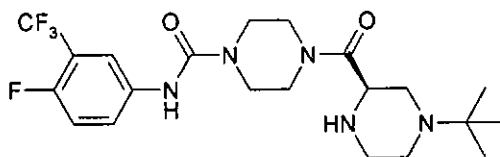
N-(4-bromofenil)-4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]piperazina-1-carboxamida



A una solución de 1-bromo-4-isocianatobenceno (153 mg) en THF (5 ml) se agregó tert-butil (2R)-4-tert-butil-2-(piperazina-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato (227 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y se purificó directamente en una columna Silicycle de 20 g eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0-20%). El producto resultante se disolvió en DCM (6ml), se agregó TFA (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. Se vertió directamente en 20 g de SCX Bond Elut, eluyendo con EtOAc luego MeOH y luego finalmente con 10% de NH_3 7M/MeOH en MeOH para proporcionar compuesto del título (68 mg). ^1H RMN (400,13 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,00-1,02 (9H, m), 2,83 (1H, d), 2,99 (1H, d), 3,38 (1H, s), 3,44-3,48 (2H, m), 3,49-3,52 (2H, m), 3,56-3,60 (3H, m), 3,75 (1H, d), 5,75 (3H, s), 7,41 (1H, c), 7,42-7,45 (2H, m), 7,45-7,47 (1H, m), 8,70 (1H, s). LCMS $M/z(+)$ 454 ($M+H^+$).

Ejemplo 5

4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-[4-fluoro-3(trifluorometil) fenil] piperazina-1-carboxamida

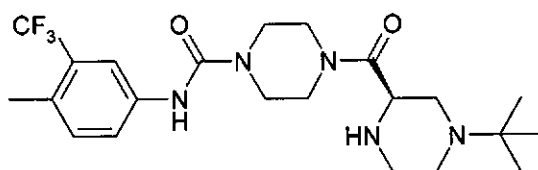


A una solución de 1-fluoro-4-isocianato-2-(trifluorometil)benceno (99 mg) en THF (5 ml) se agregó tert-butil (2R)-4-tert-butil-2-(piperazina-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato (142 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y se purificó directamente en una columna de sílice de 20 g eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0-20%). El producto resultante se disolvió en DCM (6 ml), se agregó TFA (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. Se vertió directamente en 20 g de SCX Bond Elut, eluyendo con EtOAc luego MeOH y luego finalmente con 10% de NH₃ 7M/MeOH en MeOH para proporcionar compuesto del título (22 mg). ¹H RMN (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,01 (9H, s), 1,98 (1H, d), 2,02 (1H, s), 2,67 (1H, d), 2,96 (1H, d), 3,40 (1H, s), 3,46 (2H, s), 3,54 (4H, s), 3,69 (2H, d), 5,75 (2H, s), 7,41 (1H, d), 7,77-7,80 (1H, m), 7,92-7,94 (1H, m), 8,91 (1H, s). LCMS *M/z*(+) 460 (*M*+H⁺).

Ejemplo 6

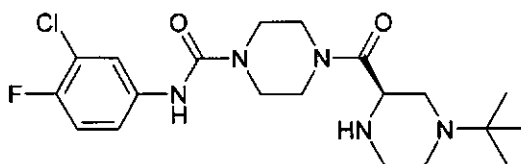
4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piperazina-1-carboxamida



A una solución de tert-butyl (2R)-4-tert-butyl-2-(piperazine-1-carbonil)piperazine-1-carboxilato (227 mg) en THF (5 ml) se agregó 4-isocianato-1-metil-2-(trifluorometil)benceno (120 µl) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó mediante cromatografía con sílice (Redisep de 40 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc/isohexano (50-100%). El producto resultante se disolvió en DCM (6 ml), se agregó TFA (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió directamente sobre un cartucho SCX Bond Elut de 20 g, eluyendo con EtOAc y luego MeOH, seguido por 10% de NH₃ 7M/MeOH en MeOH para proporcionar el compuesto bruto del título que se purificó adicionalmente mediante cromatografía con sílice eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0-70%) para proporcionar compuesto del título (170 mg). ¹H RMN (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00 (9H, s), 1,97-2,03 (2H, m), 2,36 (3H, d), 2,63-2,70 (1H, m), 2,80 (1H, d), 3,41-3,45 (2H, m), 3,51 (1H, s), 3,53-3,60 (4H, m), 3,69 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,63-7,65 (1H, m), 7,86 (1H, d), 8,83 (1H, s). LCMS *M/z*(+) 456 (*M*+H⁺).

Ejemplo 7

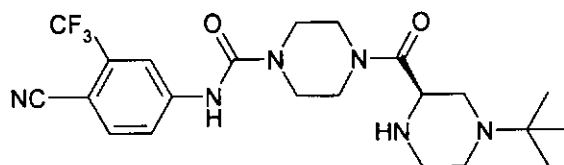
4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-(3-cloro-4-fluorofenil) piperazina-1-carboxamida



A una solución de tert-butil (2R)-4-tert-butil-2-(piperazina-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato (50 mg) en DCM (5 ml) se agregó una solución del 2-cloro-1-fluoro-4-isocianatobenceno (25 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (10 mL), se agregó TFA (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se cargó en una columna SCX-2, eluyó con MeOH, luego con 10% de NH_3 7M/MeOH en MeOH, que se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna con sílice (columna de 12 g) eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM (0-25%) para proporcionar compuesto del título (58 mg). ^1H RMN (400,132 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,07 (9H, s), 2,02-2,17 (2H, m), 2,83-2,95 (2H, m), 3,02 (1H, d), 3,06-3,13 (1H, m), 3,36-3,89 (10H, m), 6,36 (1H, s), 7,05 (1H, t), 7,18 (1H, ddd), 7,51 (1H, dd). LCMS $M/z(+)$ 423,9 & 425,9 (patrón $M+H^+$ Cl).

Ejemplo 8

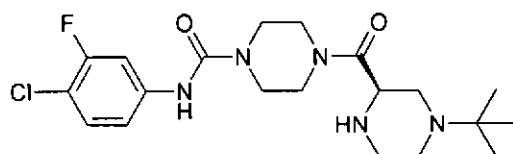
4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]piperazina-1-carboxamida



A una solución de tert-butil (2R)-4-tert-butil-2-(piperazina-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato (231 mg) en DCM (5 ml) se agregó TEA (272 μL) seguido por fenil N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]carbamato (199 mg). La mezcla resultante se calentó hasta alcanzar 60°C durante 1 hora. Se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente, se lavó con agua, luego salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó sobre un cartucho de sílice Bond Elut, eluyendo con EtOAc/isohexano (50:50) seguido por un gradiente de MeOH en EtOAc (0-20%). El producto resultante se disolvió en DCM (10ml), se agregó TFA (2ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se vertió en SCX Bond Elut, eluyendo con MeOH luego 10% de NH_3 7M/MeOH en MeOH para proporcionar compuesto del título (210 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,1 (9H, s), 1,8 (1H, sa), 2,10-2,25 (2H, m), 2,85-3,35 (4H, m), 3,4-3,9 (9H, m), 7,35 (1H, sa), 7,7 (1H, d), 7,8 (1H, dd), 7,9 (1H, d). LCMS $M/z(+)$ 467 ($M+H^+$).

Ejemplo 9

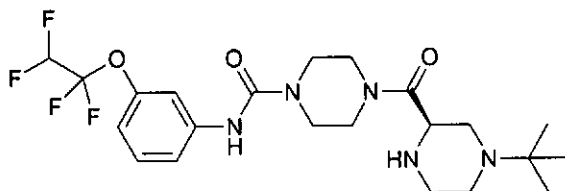
4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-(4-cloro-3-fluorofenil) piperazina-1-carboxamida



A una solución de tert-butil (2R)-4-tert-butil-2-(piperazina-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato (354 mg) en DCM (15 ml) se agregó TEA (0,42 ml) seguido por fenil N-(4-cloro-3-fluorofenil)carbamato (265 mg). La mezcla resultante se calentó hasta alcanzar 60°C durante 1 hora. Se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó sobre un cartucho de sílice Bond Elut, eluyendo con un gradiente de EtOAc/isohexano (50-100%). El producto resultante se disolvió en DCM (10 ml), se agregó TFA (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se vertió en un SCX Bond Elut, eluyendo con MeOH luego 10% de NH₃ 7M/MeOH en MeOH para proporcionar compuesto del título (286 mg). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1,1 (9H, s), 2,05-2,15 (2H, m), 2,8-3,15 (4H, m), 3,4-3,8 (8H, m), 6,55 (1H, sa), 7,0 (1H, m), 7,2 (1H, m), 7,4 (1H, m). LCMS M/z(+) 426 (M+H⁺).

Ejemplo 10

4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]piperazina-1-carboxamida

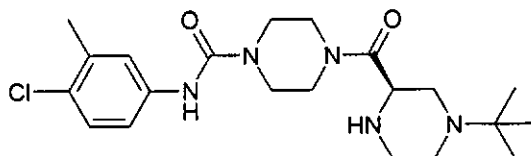


A una solución de tert-butil (2R)-4-tert-butil-2-(piperazina-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato (354 mg) en DCM (15 ml) se agregó TEA (0,42 ml) seguido por fenil N-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]carbamato (329 mg). La mezcla resultante se calentó hasta alcanzar 60°C durante 1 hora, se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre un cartucho de sílice Bond Elut, eluyendo con un gradiente de EtOAc/isohexano (50-100%). El producto resultante se disolvió en DCM (10 ml), se agregó TFA (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en un SCX Bond Elut, eluyendo con MeOH luego 10% de NH₃ 7M/MeOH en MeOH para proporcionar compuesto del título (448 mg). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1,0 (9H, s), 2,0-2,15

(2H, m), 2,8-2,9 (2H, m), 3,0 (1H, m), 3,1 (1H, m), 3,4-3,85 (9H, m), 5,7 y 5,85 y 6,0 (1H, m), 6,45 (1H, sa), 6,9 (1H, m), 7,2-7,25 (2H, m), 7,3 (1H, s). LCMS $M/z(+)$ 490 ($M+H^+$).

Ejemplo 11

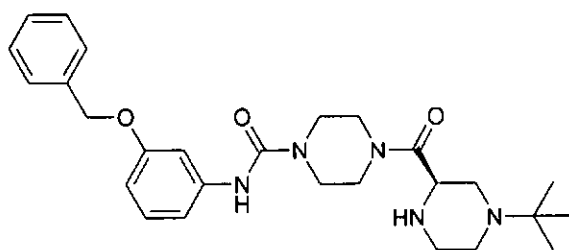
4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-(4-cloro-3-metilfenil) piperazina-1-carboxamida



A una solución de tert-butil (2R)-4-tert-butil-2-(piperazina-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato (177 mg) en DCM (5 ml) se agregó TEA (210 μ L) seguido por fenil N-(4-cloro-3-metilfenil)carbamato (131 mg). La mezcla resultante se calentó hasta alcanzar 60°C durante 1 hora, se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente, se lavó con agua, luego salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre un cartucho de sílice Bond Elut, eluyendo con un gradiente de EtOAc/isohexano (20-100%). El producto resultante se disolvió en DCM (10 ml), se agregó TFA (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en SCX Bond Elut, eluyendo con MeOH luego 10% de NH_3 7M/MeOH en MeOH para proporcionar compuesto del título (132 mg). ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,0 (9H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,75-3,15 (4H, m), 3,3-3,8 (9H, m), 6,3 (1H, sa), 7,0-7,1 (1H, m), 7,15-7,25 (2H, m). LCMS $M/z(+)$ 422 ($M+H^+$).

Ejemplo 12

4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-(3-fenilmetoxifenil) piperazina-1-carboxamida

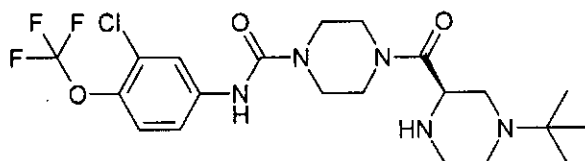


A una solución de tert-butil (2R)-4-tert-butil-2-(piperazina-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato (354 mg) en DCM (15 ml) se agregó TEA (0,42 ml) seguido por fenil N-(3-fenilmetoxifenil)carbamato (159,5 mg). La mezcla resultante se calentó hasta alcanzar 60°C durante 1 hora, se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se purificó sobre un

cartucho de sílice Bond Elut, eluyendo con un gradiente de EtOAc/isohexano (50-100%). El producto resultante se disolvió en DCM (10 ml), se agregó TFA (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en un SCX Bond Elut, eluyendo con MeOH luego 10% de NH_3 7M/MeOH en MeOH para proporcionar compuesto del título (40 mg). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1,0 (9H, s), 2,0-2,1 (2H, m), 2,8 (2H, m), 2,9-3,0 (2H, m), 3,3-3,8 (10H, m), 4,9 (2H, s), 6,35 (1H, sa), 6,6 (1H, d), 6,75 (1H, d), 7,0-7,10 (2H, m), 7,15-7,3 (5H, m). LCMS $M/z(+)$ 480 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 13

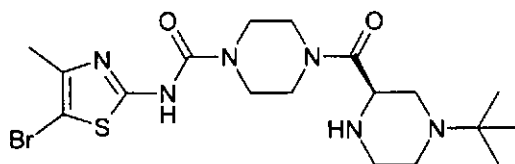
4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]piperazina-1-carboxamida



A una solución de tert-butil (2R)-4-tert-butil-2-(piperazina-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato (1,775 g) en DCM (25 ml) se agregó TEA (2,095 ml) seguido por fenil N-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]carbamato (780 mg). La mezcla resultante se calentó hasta alcanzar 60°C durante 1 hora. Se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente, se lavó con agua, luego salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre un cartucho de sílice Bond Elut, eluyendo con EtOAc/isohexano (50:50) seguido por un gradiente de MeOH en EtOAc (0-20%). El producto resultante se disolvió en DCM (10 ml), se agregó TFA (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en SCX Bond Elut, eluyendo con MeOH luego 10% de NH_3 7M/MeOH en MeOH para proporcionar compuesto del título (1,3 g). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1,05 (9H, s), 2,10-2,30 (2H, m), 2,85-3,20 (4H, m), 3,40-3,95 (9H, m), 6,95 (1H, s), 7,20 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,65 (1H, d). LCMS $M/z(+)$ 492 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 14

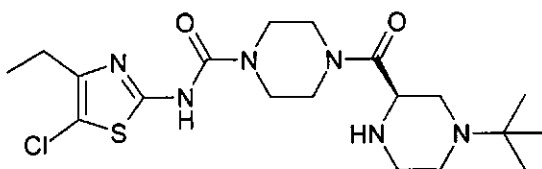
N-(5-bromo-4-metil-1,3-tiazol-2-il)-4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]piperazina-1-carboxamida.



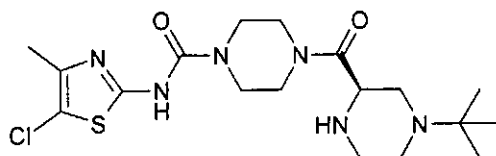
A una solución de tert-butil (2R)-4-tert-butil-2-(piperazina-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato (177 mg) en DCM (5 ml) se agregó TEA (91 μ l) seguido por fenil N-(5-bromo-4-metil-1,3-tiazol-2-il)carbamato (64 mg) y la mezcla resultante se agitó y se calentó hasta alcanzar 60°C durante 2 horas. Se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se purificó sobre 20 g de sílice Bond Elut, eluyendo con Etil hexano/isohexano (50:50). El producto resultante se disolvió en DCM (5 ml), se trató con TFA (1 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en un SCX Bond Elut, eluyó con MeOH y luego 10% de NH₃ 7M/MeOH en MeOH para proporcionar compuesto del título (151 mg). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1,0 (9H, m), 2,0-2,1 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,8-2,85 (2H, m), 2,9-2,05 (2H, m), 3,3-3,8 (9H, m). LCMS *M/z*(+) 475(*M*+H⁺).

Ejemplo 15

4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-(5-cloro-4-etil-1,3-tiazol-2-il)piperazina-1-carboxamida

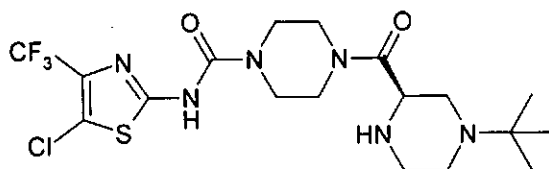


Se agregó N-(5-cloro-4-etil-1,3-tiazol-2-il)piperazina-1-carboxamida (398 mg) a una solución agitada de ácido (2R)-4-tert-butil-1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]piperazina-2-carboxílico (416 mg) en THF (10 ml). Luego se agregaron HOBt (222 mg), EDCI (277 mg) y DIPEA (253 μ l) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con NaOH 2M y salmuera luego se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con sílice eluyendo con EtOAc/isoHexano (50:50) y el producto resultante se disolvió en DCM (10 ml), se agregó TFA (2 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en un SCX Bond Elut y eluyó con MeOH y luego 10% de NH₃ 7M/MeOH en MeOH para proporcionar compuesto del título (280 mg). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1,05 (6H, dd), 1,15-1,25 (3H, m), 2,1-2,3 (2H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2,7-2,8 (2H, m), 2,85-3,0 (2H, m), 3,05-3,15 (1H, m), 3,5-3,8 (9H, m), 3,85-3,90 (1H, m). LCMS *M/z*(+) 443 (*M*+H⁺).

Ejemplo 16**4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-(5-cloro-4-metil-1,3-tiazol-2-il)piperazina-1-carboxamida**

5 A una solución de tert-butil (2R)-4-tert-butil-2-(piperazina-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato (330 mg) en THF (10 ml) se agregó TEA (195 μ l) seguido por fenil N-(5-cloro-4-metil-1,3-tiazol-2-il)carbamato (330 mg) y la mezcla resultante se calentó en un horno microondas (Biotage Initiator) a 60°C durante 1,5 horas. La mezcla se concentró y el producto resultante se disolvió en DCM (20 ml), al que se agregó TFA (10 ml) y la mezcla
10 resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en un SCX Bond Elut y eluyendo con MeOH seguido por 10% de NH_3 7M/MeOH en MeOH, seguido por cromatografía fase inversa para proporcionar compuesto del título (235 mg). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1,07 (9H, s), 2,01-2,18 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,83-3,13 (4H, m), 3,35-3,89 (10H, m). LCMS M/z (+) 429 ($M+H^+$).

15

Ejemplo 17**4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-[5-cloro-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piperazina-1-carboxamida**

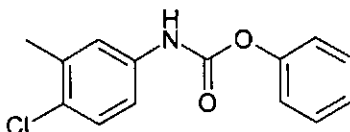
A una solución de tert-butil (2R)-4-tert-butil-2-(piperazina-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato (340 mg) en THF (10 ml) se agregó TEA (201 μ l) seguido por fenil N-[5-cloro-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]carbamato (310 mg) y la mezcla resultante se calentó en un horno microondas (Biotage Initiator) a 60°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (10 ml), se agregó TFA (5ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de
25 reacción se concentró, disolved en MeOH y se vertió en una columna SCX. La elución con MeOH seguido por 10% de NH_3 7M/MeOH en MeOH proporcionó producto bruto que se purificó adicionalmente utilizando cromatografía con sílice eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (0-25%) para proporcionar compuesto del título (415 mg). ^1H RMN

(400MHz, CDCl_3) δ ppm 1,06 (9H, s), 2,02-2,15 (2H, m), 2,82-2,94 (2H, m), 3,00 (1H, d), 3,06-3,13 (1H, m), 3,37-3,95 (10H, m). LCMS $M/z(+)$ 483 ($M+H^+$).

INTERMEDIARIOS

1: Preparación de fenil carbamatos

Fenil N-(4-cloro-3-metilfenil)carbamato



A una solución de 4-cloro-3-metilnilina (2 g) en DCM (30 ml), se enfrió hasta alcanzar 0°C, se agregó piridina (2,285 ml) seguido por cloroformiato de fenilo (1,85 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó HCl 1M (20 ml) y se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se lavó con agua y luego salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para proporcionar una goma. El sólido se suspendió en hexano y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,35 (3H, s), 7,15-7,40 (8H, m). LCMS $M/z(+)$ 260 ($M-H^+$).

De forma similar, pero utilizando la anilina apropiada, se prepararon los siguientes carbamatos:

Fenil N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]carbamato

^1H RMN (300 MHz) δ ppm 7,2 (2H, m), 7,3 (1H, m), 7,4 (2H, m), 7,75 (2H, m), 7,95 (1H, d). LCMS $M/z(+)$ 305 ($M-H^+$).

Fenil N-(4-cloro-3-fluorofenil)carbamato

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 6,85-7,4 (9H, m). LCMS $M/z(+)$ 266 ($M+H^+$).

Fenil N-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]carbamato

^1H RMN (400,132 MHz, CDCl_3) δ ppm 5,75 - 6,04 (1H, m), 6,95 - 7,04 (2H, m), 7,16 - 7,51 (8H, m). LCMS $M/z(+)$ 328 ($M-H^+$).

Fenil N-(3-fenilmetoxifenil)carbamato

^1H RMN (400MHz) δ ppm 5,05 (2H, s), 6,7 (1H, m), 6,9 (2H, m), 7,15-7,40 (12H, m). LCMS $M/z(+)$ 320 ($M+H^+$).

Fenil N-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]carbamato

^1H RMN (400,132 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,00 (1H, s), 7,15 - 7,20 (2H, m), 7,23 - 7,43 (5H, m), 7,68 (1H, d). LCMS $M/z(+)$ 330 ($M-H^+$).

Fenil N-(5-bromo-4-metil-1,3-tiazol-2-il)carbamato

^1H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ ppm 2,2 (3H, s) 7,2-7,3 (3H, m) 7,4 (2H, m) 12,3 (1H, sa). LCMS $M/z(+)$ 314 ($M+H^+$).

Fenil N-[5-cloro-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]carbamato

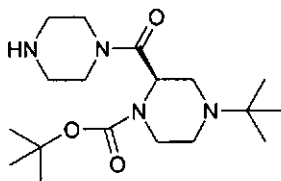
^1H RMN (400,132 MHz, CDCl_3) δ 7,2 (2H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,4 (2H, m).

5 LCMS $M/z(+)$ 322 ($M+H^+$).

Fenil N-(5-cloro-4-metil-1,3-tiazol-2-il)carbamato

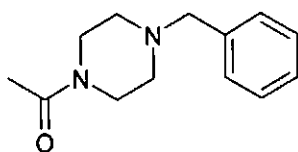
LCMS $M/z(+)$ 269 ($M+H^+$).

2: Preparación de tert-butil (2R)-4-tert-butil-2-(piperazina-1-carbonil) piperazina-1-carboxilato (Método A)



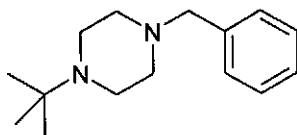
10

Etapas 1: preparación de 1-acetil-4-bencilpiperazina



Una solución de 1-bencilpiperazina (1 g) y trietilamina (1,19 mL) en THF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo argón. Se agregó cloruro de acetilo (0,424 mL) y la mezcla de
15 reacción se agitó durante 10 minutos. La reacción se filtró y el sólido blanco se lavó con éter. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,2 g). LCMS $M/z(+)$ 219,07 ($M+H^+$).

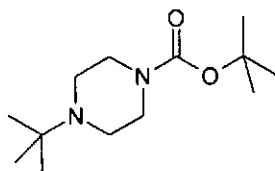
Etapas 2: preparación de 1-bencil-4-tert-butilpiperazina



20 Una solución de 1-acetil-4-bencilpiperazina (1,2 g) en THF se agitó a -10°C bajo argón. Luego se agregó una solución 1M de cloruro de titanio (V) (1,2 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Una solución 3M de bromuro metilmagnesio en éter (11,3 mL) luego se agregó gota a gota y la mezcla de reacción negra se entibió hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se aplacó con 30% de
25 solución de hidróxido de sodio acuoso y luego se dividió entre agua y diclorometano. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se

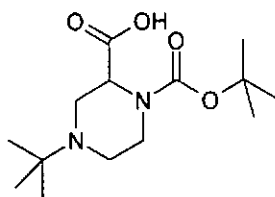
concentró. El residuo se purificó en el Isco™ Companion (columna de 40g: 0-10% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (770 mg). LCMS $M/z(+)$ 233,09 ($M+H^+$).

Etapla 3: preparación de tert-butil 4-tert-butilpiperazina-1-carboxilato



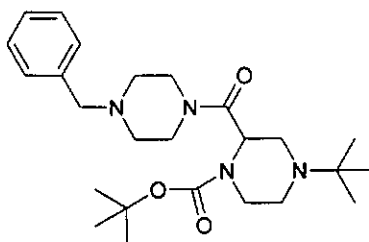
5 Una mezcla de 1-bencil-4-tert-butilpiperazina (740 mg), di-tert-butil dicarbonato (1,48 g) y 10% de paladio sobre carbono (200 mg) en etanol (10 mL) se vació y se purgó con hidrógeno tres veces y luego se dejó bajo una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en el Isco™ Companion
10 (columna de 40g: 0-10% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (667mg). LCMS $M/z(+)$ 243,09 ($M+H^+$).

Etapla 4: preparación de ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-tert-butilpiperazina-2-carboxílico



15 Una solución de tert-butil 4-tert-butilpiperazina-1-carboxilato (500 mg) y N,N,N',N' -tetrametiletilendiamina (0,467 mL) en éter (4 mL) se agitó a -78°C bajo argón. Se agregó gota a gota una solución 1,4 M de sec-butilitio en ciclohexano (2,2 mL) y la mezcla se agitó a -78°C durante 3,5 horas. Luego se burbujeó dióxido de carbono a través de la
20 mezcla de reacción mediante una jeringa purgada con argón durante 15 minutos a -78°C y luego mientras se entibiaba hasta alcanzar 0°C . La reacción se aplacó mediante la adición de agua y luego se diluyó con diclorometano, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en el Isco™ Companion (columna de 40g: 0-20% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (370 mg).
25 LCMS $M/z(+)$ 286,99 ($M+H^+$).

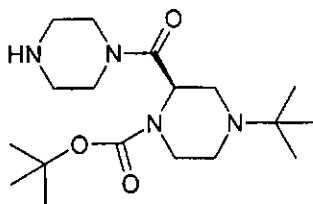
Etapla 5: preparación de tert-butil-2-(4-bencilpiperazina-1-carbonil)-4-tert-butilpiperazina-1-carboxilato



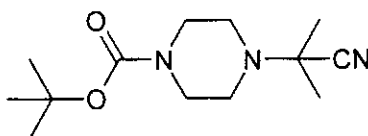
A una solución de ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-tert-butilpiperazina-2-carboxílico (4,6 g), 1-bencilpiperazina (3,5 ml) y DIPEA (5,6 ml) en DMF (15 ml) a temperatura ambiente se agregó HATU (6,1 g). Después de 2 horas se agregó agua y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla luego se dividió entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera (x2), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con sílice (columna de 120 g) en el Isco Companion eluyendo con un gradiente de metanol en acetato de etilo (0 a 5%) para proporcionar compuesto del título (4,5 g). LCMS $M/z(+)$ 445 ($M+H^+$).

Los isómeros (R) y (S) son fácilmente separables – ver etapa 4, Método B– y se desbencilan para proporcionar el compuesto del título (Etapa 5, Método B).

3: Preparación de tert-butil (2R)-4-tert-butil-2-(piperazina-1-carbonil) piperazina-1-carboxilato (Método B)



Etapa 1: Preparación de tert-butil 4-(2-cianopropan-2-il)piperazina-1-carboxilato

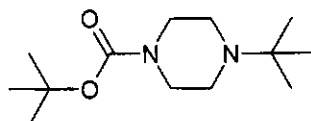


Se agregó cianuro de potasio (25,0 g, 1,0 eq) de una vez a una solución de *N*-Boc-piperazina (71,5 g, 1,0 eq) y monohidrato de ácido *para*-toluenosulfónico (24,7 g, 1,0 eq) en agua (715 ml) a 25°C. Luego se agregó acetona (282 ml, 10 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se dividió entre solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (1000 ml) y etilacetato (700 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con etilacetato (2 x 700 ml), los orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. El

residuo se purificó mediante cromatografía con sílice eluyendo con un gradiente de metanol en DCM (0 a 10%) para proporcionar el compuesto del título (52 g) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,5 (9H, s), 1,55 (6H, s), 2,65 (4H, m), 3,5 (4H, m).

5 **Etapa 2: Preparación de tert-butil 4-tert-butilpiperazina-1-carboxilato**

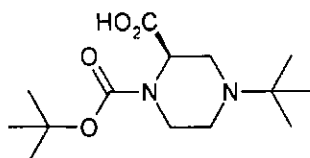


Se agregó gota a gota bromuro de metilmagnesio (3M en dietiléter) (317 ml, 3,0 eq) durante 30 minutos a una solución de tert-butil 4-(2-cianopropan-2-il)piperazina-1-carboxilato (80 g, 1,0 eq) en THF (800 ml) a 15°C, se observó exotermia de 15°C – 28°C.

10 La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta alcanzar –10°C y se agregó gota a gota agua (800 ml) durante 60 minutos (muy exotérmica –10°C – 25°C). Se agregó diclorometano (1600 ml) y la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (1600 ml). Los orgánicos se combinaron y se lavaron con 50% de salmuera / agua (1600 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía con sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (48 g) como un sólido amarillo.

15 ^1H RMN (400,13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,00 (9H, s), 1,4 (9H, s), 2,4 (4H, m), 3,3 (4H, m).

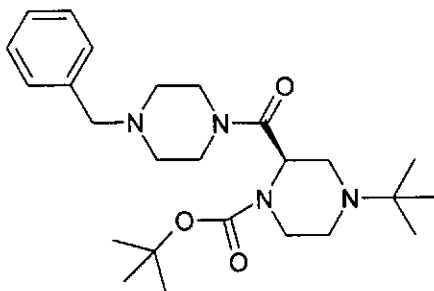
20 **Etapa 3: Preparación de (2R)-4-tert-butil-1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]piperazina-2-ácido carboxílico**



Se agregó gota a gota *sec*-butyllitio (1,4 M en ciclohexano) (38,3 ml, 1,3 eq) durante 20 minutos a una solución agitada de tert-butil 4-tert-butilpiperazina-1-carboxilato (10 g, 1,0 eq) y (-)-esparteína (12,3 ml, 1,3 eq) en dietiléter (300 ml) a –78°C (baño de acetona / dióxido de carbono sólido) bajo una atmósfera de nitrógeno, manteniendo la temperatura interna por debajo de –70°C, la reacción se dejó agitar durante 4 horas a –78°C antes de burbujear gas de dióxido de carbono a través de la reacción (exotérmica –78°C - -66°C) durante 1 hora (utilizando hielo seco). La reacción se dejó entibiar hasta alcanzar

temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Luego se agregó gota a gota agua (10ml) para aplacar la reacción (no se observó exotermia). Se agregó diclorometano (200 ml) para diluir seguido por sulfato de sodio. La reacción se agitó durante 10 minutos luego se filtró lavando con diclorometano (200 ml) (filtración lenta). El disolvente luego se retiró al vacío para proporcionar el ácido carboxílico bruto (24,5 g), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (El análisis quiral del material bruto mostró que el compuesto tenía ~65%ee).

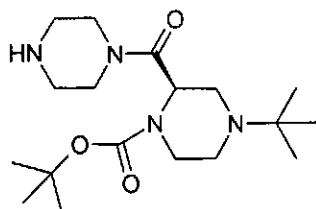
Etapas 4: preparación de tert-butil (2R)-2-(4-bencilpiperazina-1-carbonil)-4-tert-butilpiperazina-1-carboxilato



Se agregó gota a gota Diisopropiletilamina (14,7 ml, 2,0 eq) a una solución de (2R)-4-tert-butil-1-[(2-metilpropan-2-il)oxycarbonil]piperazina-2-ácido carboxílico bruto (etapa 3) (37,1 g), *N*-bencilpiperazina (9 ml, 1,25 eq) y HATU (15,7 g, 1,0 eq) en DMF (59 ml) a temperatura ambiente (se observó exotermia al agregar HATU (25°C – 32°C)). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó agua (160 ml) (leve exotermia) seguido por DCM (160 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 160 ml). Los orgánicos se combinaron y se lavaron con 50% de salmuera / agua (320 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar 37,5 g, aceite marrón, que se purificó inicialmente mediante cromatografía con sílice eluyendo con 10% metanol / acetato de etilo. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía quiral utilizando un instrumento preparativo Rainin (cabezales de 200ml) y columna (Merck 50mm 20µm Chiralpak AD - No AD00SC-A1003) eluyendo con iso-Hexano/EtOH 50/50 para proporcionar el compuesto del subtítulo en 99% ee. (B. P. McDermott et al, Synlett, 2008, 6, p0875 – 0879).

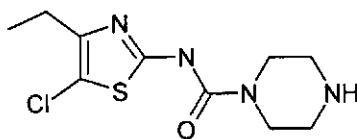
¹H RMN (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,95 (9H, s), 1,35 (9H, d, rotámeros), 2,0 (1H, m), 2,2-2,3 (4H, m), 2,8-3,6 (11H, m), 4,6-4,75 (1H, m), 7,2-7,35 (5H, m).

Etapa 5: Preparación de tert-butil (2R)-4-tert-butil-2-(piperazina-1-carbonil) piperazina-1-carboxilato



A una solución de tert-butil (2R)-2-(4-bencilpiperazina-1-carbonil)-4-tert-butilpiperazina-1-carboxilato (10 g) en etanol (100 ml) se agregó 10% de paladio sobre carbono (50% húmedo, 2 ml) y la mezcla resultante se hidrogenó a 5 bar a 35 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. La goma resultante se tituló con isohexano y se filtró para proporcionar el compuesto del título (7,9 g) como un sólido blanco.

4. Preparación de N-(5-cloro-4-etil-1,3-tiazol-2-il)piperazina-1-carboxamida



A una solución de tert-butil piperazina-1-carboxilato (198 mg) en DCM (10 ml) se agregó TEA (444 μ l) seguido por fenil N-(5-cloro-4-etil-1,3-tiazol-2-il)carbamato (299 mg) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se lavó con agua y los orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía con sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/isohexano (0 a 50%). El producto resultante se disolvió en DCM (5 ml), se agregó TFA (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se transfirió a una columna SCX y eluyó con metanol, seguido por 10% de NH_3 7N en metanol para proporcionar el compuesto del título (90 mg).

^1H RMN (400,132 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,2 (3H, t), 2,6 (2H, c), 2,9 (4H, m), 3,5 (4H, m). LCMS $M/z(+)$ 275 ($M+H^+$).

De forma similar, pero utilizando los carbamatos apropiados, se prepararon las piperazina ureas deseadas.

Modelos de dolor

Procedimientos experimentales de comportamiento antagonista de CCR2b

Inducción de modelo Ligado de Nervio Espinal (SNL) de rata de dolor neuropático

Bajo anestesia con isoflurano se hace una incisión dorsal con respecto al plexo lumbosacro. Se separan los músculos paraespinales (lado izquierdo) de las apófisis espinosas, se aíslan los nervios espinales L5 y L6 y se ligan firmemente con (sutura de seda 4-0) distal al ganglio dorsal de la raíz y antes de la entrada en el nervio ciático. La incisión se cierra y la piel se sella con adhesivo tisular. Se deja que las ratas se recuperen y luego se colocan en jaulas con lecho blando. Todos los experimentos se llevan a cabo entre el día 7 y el día 44 posteriores a la operación.

Inducción de modelo de Lesión de Constricción Crónica (CCI) de rata de dolor neuropático

Bajo anestesia con isoflurano se realiza una pequeña incisión 0,5 cm por debajo de la pelvis. Se separan el bíceps crural y el glúteo superficial (lado izquierdo). Se expone y aísla el nervio ciático y se colocan cuatro ligaduras sueltas (hilo crómico 4-0) con 1 mm de espaciado alrededor del mismo. Luego, el nervio se vuelve a colocar en su posición natural y se sella la incisión. Se deja que las ratas se recuperen y luego se colocan en jaulas con lecho blando. Todos los experimentos se llevan a cabo entre el día 7 y el día 44 posteriores a la operación.

Evaluación de hiperalgesia por calor inducida neuropática (SNL o CCI)

Para evaluar el grado de hiperalgesia por calor, las ratas se colocan individualmente en cajas de Plexiglás sobre una superficie de vidrio (mantenida a 30°C) del sistema estimulador térmico de pata (IITC Life Science, Woodland Hills, EE. UU., Modelo 390, Serie 8) y se dejan aclimatar durante 30 minutos. Se concentra un estímulo térmico, en forma de un rayo de calor radiante, en la superficie de la planta de la pata afectada. En cada sesión de prueba, las ratas se evalúan dos veces con un intervalo de aproximadamente 5 minutos. Se calculan las latencias de retiro de la pata (PWL) como la media de los 2 valores. Se fija un corte de ensayo a los 20 segundos. En todos los experimentos, los animales se evalúan antes de la administración de administración fármaco para asegurar un valor de base referencia de hiperalgesia por calor.

Evaluación de hiperalgesia mecánica inducida neuropática (SNL o CCI)

La hiperalgesia mecánica se evalúa utilizando el medidor de analgesia Ugo Basile (Ugo Basile, Comerio, Italia). Los animales se contienen suavemente y se aplica una presión en aumento constante a la superficie dorsal de una pata trasera a través de una punta con forma de cúpula (diámetro de 1 mm). Se determina la presión necesaria para provocar el retiro de la pata (PWT: umbral de retiro de la pata). Se fija un corte de ensayo a los 295 g. En todos los experimentos, los animales se evalúan antes de la administración de

administración fármaco para asegurar un valor de referencia estable de hiperalgesia mecánica.

Tratamiento con fármacos:

Un estudio típicamente consiste en 5 grupos. Un grupo es naïve y hace de testigo de referencia. Los otros 4 grupos se someten a cirugía para inducir una lesión nerviosa. Uno
5 del grupos hace de testigo de vehículo, mientras que los restantes 3 grupos se tratan con fármaco de concentración de dosis creciente. Se administra oralmente el compuesto de prueba y se evalúa la hiperalgesia por calor y/o mecánica 240 minutos más tarde. En todos los casos, quien lleva a cabo el experimento es ciego a los efectos del tratamiento.

10 Bioanálisis:

Se utilizan animales de grupo satélite para la recolección de plasma y tejido cerebral. Los animales reciben una inyección de fármaco, pero no se someten a prueba alguna. Se recogen sangre y cerebro mediante decapitación sin anestesia en el punto de tiempo apropiado.

15 Análisis de los datos

Se determina la significación estadística utilizando ANOVA bidireccional de mediciones repetidas utilizando datos sin procesar con posterior prueba t de Holm-Sidak post-hoc. El nivel de significación estadística se fija en $p \leq 0,05$. Se utiliza GraphPad Prism® Versión 4 para el análisis de regresión no lineal. Los datos sin procesar se convierten utilizando la
20 siguiente fórmula:

$$\% \text{ anti-hiperalgesia} = (\text{PWL o PWT(dosificado)} - \text{PWL o PWT (vehículo)}) / (\text{PWL o PWT (naïve)} - \text{PWL o PWT (vehículo)}) \times 100.$$

Los datos se expresan como $\pm$ SEM medio. Se calculan el 50% de la dosis efectiva y la concentración en plasma sanguíneo a partir de la curva de mejor ajuste utilizando el
25 modelo de ecuación sigmoidea de pendiente variable.

Ensayo de unión del receptor de hMCP-1 en THP1

i) Preparación de fragmentos de membrana

Se cultivaron células THP1 en RPMI (Sigma) complementado con suero de ternero
30 fetal al 10%, 2 mM glutamina (Gibco), 100 unidades/ml penicilina y 100 µg/ml estreptomycin (Invitrogen). Los fragmentos de membrana se prepararon utilizando métodos de lisis celular/centrifugación diferencial como se describió previamente

64

(Siciliano *et al.*, 1990, *J. Biol. Chem.*, **265**, 19658). Se estimó la concentración proteica mediante ensayo proteico de BCA (Pierce, Rockford, Illinois) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

ii) Ensayo

5 Se preparó MCP-1 marcado con ^{125}I utilizando la conjugación de Bolton y Hunter (Bolton *et al.*, 1973, *Biochem. J.*, 133, 529; Amersham International plc).

Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO y se diluyeron adicionalmente en solución amortiguadora de ensayo (50 mM HEPES, 1 mM CaCl_2 , 5 mM MgCl_2 , 1 mM EDTA, 0,03% BSA, pH 7,2) para proporcionar un rango de concentraciones comenzando
10 eno una concentración final máxima de hasta 10 μM . Todas las incubaciones tuvieron un volumen final de 100 μl y una concentración de DMSO de 1%. Las incubaciones tuvieron MCP-1 marcado con ^{125}I 250 pM (GE Healthcare), 0,5 mg de perlas de ensayo de proximidad de centelleo (GE Healthcare RPNQ001) y membranas celulares que contenían un equivalente a 6×10^6 células/ml. Se determinó la unión no específica mediante la
15 inclusión de 10 μM de un antagonista de CCR2b conocido en lugar del compuesto de prueba. La unión total se determinó en presencia de 1% DMSO sin compuesto. Las incubaciones se llevaron a cabo en placas Optiplate selladas y se mantuvieron a temperatura ambiente durante 16 horas, luego de lo cual las placas se contaron en un Packard TopCount (Packard TopCountTM). Se generaron curvas de dosis-respuesta
20 utilizando un paquete de análisis de datos interno que incorpora el software Origin para determinar los valores de CI_{50} . Se calcularon las inhibiciones porcentuales para concentraciones simples compuesto mediante la utilización de la siguiente fórmula:
$$100 - ((\text{unión de compuesto menos unión no específica}) / (\text{unión total menos unión no específica}) \times 100).$$

25 Cada uno de los compuestos establecidos en los Ejemplos se evaluó como se indicó previamente y mostró tener un valor de CI_{50} mejor que 20 μM

Ejemplo número	Unión CCR2 pCI ₅₀
1	8,51
2	8,59
3	8,55
4	8,17
5	8,7
6	8,74
7	8,07
8	8,14
9	8,59
10	8,17
11	8,64
12	8,74
13	>9,06
14	8,56
15	>9,35
16	8,9
17	>9,35

REIVINDICACIONES

1. 4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-(4-cloro-3-fluorofenil) piperazina-1-carboxamida como una base o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
5
2. 4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-(4-cloro-3-fluorofenil) piperazina-1-carboxamida.
3. Un compuesto que se selecciona de
10 4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-[3(trifluorometil)fenil] piperazina-1-carboxamida;
4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-(3-clorofenil)piperazina-1-carboxamida;
4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-[3-(trifluorometilsulfanil)fenil]
15 piperazina-1-carboxamida;
N-(4-bromofenil)-4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]piperazina-1-carboxamida;
4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-[4-fluoro-3(trifluorometil) fenil]
piperazina-1-carboxamida;
20 4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-[4-metil-3-(trifluorometil) fenil]piperazina-1-carboxamida;
4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-(3-cloro-4-fluorofenil) piperazina-1-carboxamida;
4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)
25 fenil]piperazina-1-carboxamida;
4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-(4-cloro-3-fluorofenil) piperazina-1-carboxamida;
4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi) fenil]piperazina-1-carboxamida;
30 4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-(4-cloro-3-metilfenil) piperazina-1-carboxamida;
4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-(3-fenilmetoxifenil) piperazina-1-carboxamida;

67

- 4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]piperazina-1-carboxamida;
N-(5-bromo-4-metil-1,3-tiazol-2-il)-4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]piperazina-1-carboxamida;
5 4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-(5-cloro-4-etil-1,3-tiazol-2-il)piperazina-1-carboxamida;
4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-(5-cloro-4-metil-1,3-tiazol-2-il)piperazina-1-carboxamida; y
10 4-[(2R)-4-tert-butilpiperazina-2-carbonil]-N-[5-cloro-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piperazina-1-carboxamida;
como una base o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y
15 al menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, como una base o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.
20
6. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como una base o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.
- 25 7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicho dolor es dolor neuropático.
8. Un método para la terapia del dolor en un animal de sangre caliente que comprende administrar a dicho animal que necesita dicha terapia una cantidad
30 terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como una base o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que solicita una patente
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art .33 Decisión 486/00, Circular Única**

- 1 ☒ Indicación que se solicita una PCT
- 17 ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resume)

☐ Dibujos de ser estos pertinentes.

- 2 ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación grafica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

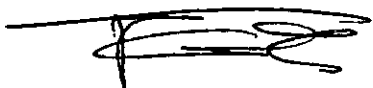
REFERENCIA	Radicación No.	11 065428
	Solicitud internacional	PCT/SE2009/051416
	Fecha inicio fase nacional	15/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11 36 29

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

10.2 SET. 2021

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

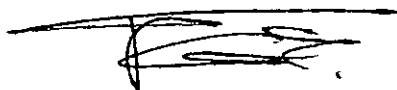
REFERENCIA	Radicación No.	11 065428
	Solicitud internacional	PCT/SE2009/051416
	Fecha inicio fase nacional	15/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

1 3630

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

02 SET. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 SET. 2011
adpa11